



ADR nella terapia della leucemia mieloide cronica: un confronto tra gli eventi segnalati dai professionisti della salute e gli eventi percepiti dai pazienti

Anita Di Motta, Giuseppe Vighi, Giuliana Muti, Lucia Prestini

Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

PAROLE CHIAVE

Chronic myeloid leukemia
Tyrosine kinase inhibitors
Imatinib
Dasatinib
Nilotinib
Drug adverse reactions
FARMAREL project

Abstract

Background: The treatment with imatinib, dasatinib and nilotinib, all tyrosine-kinase (TKI) inhibitors, has deeply transformed the prognosis in chronic myeloid leukemia, changing both the natural history of the disease and the patient quality of life.

Aim: The main aim of this work is to analyze adverse drug reactions (ADRs) with imatinib, dasatinib and nilotinib, reported by physicians through the FARMAREL project and to compare them with ADRs reported by outpatients treated with the same TKI, in the same period (12 months) in three large hospitals in Lombardy.

Methods: The ADRs with TKI were collected in two ways: from the database FARMAREL (from April 1st, 2009 to February 6th, 2013) and through the administration of a specific questionnaire to patients being treated with these drugs (from October 2011 to September 2012). The questionnaire contained fifteen questions and all the answers were reported in an Access database in order to analyze information.

Results: The project FARMAREL collected 36 reports of ADRs from imatinib, 28 from dasatinib, and 13 from nilotinib. 75% of the ADRs were classified as "unavoidable". 68% of all ADRs were coded as not serious. The questionnaire was fulfilled by 103 patients and about two thirds of them reported at least one adverse reaction that in his opinion was related to tyrosine kinase inhibitors. In contrast to what reported in FARMAREL, the ADRs were not considered serious by the patients in almost all cases.

Conclusions: The "ad hoc" questionnaire has given rise to an under-reporting of adverse reactions with imatinib, dasatinib and nilotinib. Comparing data, it is evident that health professionals tend to report more serious adverse drug reactions.

Introduzione

La Leucemia Mieloide Cronica (LMC) è una malattia mieloproliferativa, cioè una malattia neoplastica che colpisce le cellule staminali del midollo emopoietico, da cui derivano i globuli bianchi, le piastrine e i globuli rossi. Alla base della malattia c'è un evento genetico che porta alla formazione del cromosoma Philadelphia (Ph), osservabile in tutti i pazienti con le adeguate metodiche nelle cellule midollari e patognomonico della malattia. Il cromosoma Philadelphia rappresenta il marcatore caratteristico della LMC. Esso è il risultato di uno scambio (o traslocazione) di DNA tra i cromosomi 9 e 22 e tale scambio dà luogo a un cromosoma 22 più corto, detto appunto Philadelphia.

Corrispondenza: Anita Di Motta, e-mail: anitadimotta@libero.it

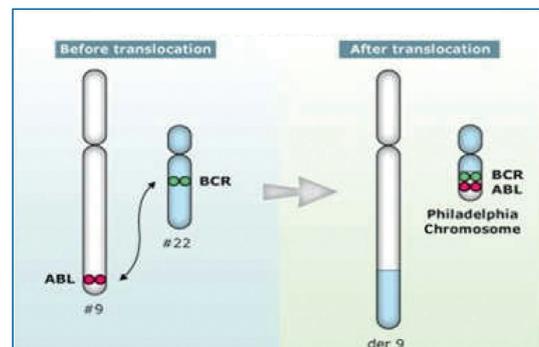
Sul cromosoma 9 si trova un gene chiamato *Abl*: nella LMC il gene *Abl* viene rotto in due pezzi, uno dei quali resta sul cromosoma 9, mentre l'altro si trasferisce sul cromosoma 22 e si fonde con un frammento di un altro gene chiamato *Bcr*; il secondo frammento del gene *Bcr* si trasferisce a sua volta dal cromosoma 22 al 9, fondendosi con quel che rimane di *Abl*. La formazione di un gene di fusione tra il gene *Bcr* (situato sul cromosoma 22) e il gene *Abl* (situato sul cromosoma 9), dà luogo a un gene ibrido *Bcr-Abl* che codifica per una proteina anomala, simile a quella normalmente prodotta da *Abl* ma molto più potente nello stimolare la crescita delle cellule, che è alla base della patogenesi della malattia. Il gene *Abl* codifica per una proteina appartenente alla categoria delle tirosin-chinasi (TK), enzimi che fosforilano i substrati a livello dei residui di tirosina; si ritiene che *Abl* sia in grado di attivare una "cascata" di altre attività enzimatiche intracellulari che innescano i meccanismi della proliferazione cellulare. Il gene *Abl* viene pressoché interamente traslocato sul cromosoma 22 e la proteina ibrida derivata dal gene ibrido *Bcr-Abl* mantiene l'attività TK, aumentata e non più sottoposta ai normali meccanismi di controllo. Da ciò deriva il potenziale leucemogeno della proteina ibrida (Figura 1).

La LMC, se non trattata, è caratterizzata da un decorso clinico che si articola in tre fasi: una fase cronica (fase iniziale della malattia), a cui fa seguito una fase accelerata di transizione e infine una fase blastica, in cui le cellule neoplastiche perdono la capacità di maturare e la malattia assume le caratteristiche di una leucemia acuta [1, 2]. La malattia solitamente viene diagnosticata nella fase cronica.

Fino a dieci anni fa, la terapia standard era rappresentata dall'Interferone α (IFN- α), che consentiva la normalizzazione dell'emocromo nel 75% dei casi e, dopo 12-18 mesi di terapia, si aveva la scomparsa del cromosoma Ph nel midollo (risposta citogenetica completa) nel 5-25% dei pazienti. Rispetto ai farmaci chemioterapici precedentemente impiegati (idrossiurea, busulfano) l'IFN- α ha effettivamente migliorato in modo significativo la sopravvivenza dei pazienti con LMC [3]. Tuttavia l'IFN è gravato da molteplici effetti collaterali per cui in più del 30% dei casi si era costretti a interrompere definitivamente la terapia. Le più frequenti reazioni collaterali da IFN erano rappresentate da astenia, depressione, leucopiastrinopenia, tossicità neurologica periferica e reazioni cutanee, anche locali in sede di somministrazione. L'associazione dell'IFN con cicli di citosina-araboside (ARA-C), ha permesso di ottenere una più elevata percentuale di remissioni citogenetiche anche se con un certo aumento della tossicità (nausea, astenia, pancitopenia) [4].

A partire dal 2000 si è andata affermando una categoria innovativa di farmaci specificamente rivolti verso la base biologica della malattia: gli inibitori delle tirosin-chinasi (TKI). Poiché l'attività tirosin-chinasica della proteina *Bcr-Abl* è essenziale nella patogenesi della LMC, è stata progettata e sperimentata una serie di molecole in grado di inibire l'attività chinasi di *Abl*. La prima molecola ad essere impiegata nella pratica clinica è stata l'imatinib mesilato (commercialmente conosciuto come Glivec in Europa e Gleevec negli USA). L'introduzione di questo farmaco ha rivoluzionato il trattamento della LMC: l'imatinib può essere presentato come uno dei primi e migliori esempi di terapia molecolare, cioè di terapia diretta contro l'evento molecolare causale di una neoplasia (*targeted therapy*). Oggi imatinib rappresenta la terapia di prima scelta pressoché in tutti i pazienti che hanno ricevuto diagnosi di LMC. Come

Figura 1
Formazione del Cromosoma Philadelphia



per altri farmaci, anche nel caso di imatinib si può parlare del problema della resistenza, che può essere dovuta a varie cause. Una causa importante sembra essere rappresentata dalle mutazioni puntiformi di *Abl* nel contesto del gene ibrido *Bcr-Abl*; queste mutazioni impediscono il legame di imatinib e quindi la sua attività, alcune determinano solo una ridotta sensibilità al farmaco, altre (come le mutazioni P-loop o la mutazione T315I) causano una perdita completa della sensibilità al farmaco. Il trattamento della resistenza dipende dalla tipologia riscontrata; in alcune situazioni si può provare ad aumentare il dosaggio di imatinib, mentre in altre situazioni è necessario cambiare la molecola e impiegare nuovi inibitori delle tirosin-chinasi. Per cercare di superare i meccanismi di resistenza sono stati infatti sviluppati gli inibitori di tirosin-chinasi di seconda generazione, dasatinib e nilotinib, attualmente in commercio con indicazione al trattamento di pazienti adulti con LMC con cromosoma Philadelphia positivo, di nuova diagnosi, in fase cronica. I nuovi inibitori sono attivi verso la maggior parte delle mutazioni di *Abl*, esclusa la mutazione T315I, che determina resistenza completa a tutti e tre i farmaci [5]. Il dasatinib è il più potente dei TKI; ha un'affinità 325 volte superiore rispetto ad imatinib per il dominio della chinasi Bcr-Abl e supera la maggior parte dei meccanismi di resistenza ad imatinib [6]. Il nilotinib, strutturalmente derivato da imatinib, è però più potente e selettivo, avendo un'affinità di legame per Bcr-Abl da 20 a 30 volte superiore a causa della sua particolare conformazione biochimica, che si traduce nella formazione di legami lipofili con la "tasca chinasica" che sono più stabili e meno soggetti a mutazioni di quelli ad idrogeno dell'imatinib [7].

Eventi avversi da inibitori della tirosin-chinasi, provenienti da studi clinici

L'imatinib ha rappresentato un'autentica rivoluzione della terapia della LMC e questo successo è stato originariamente basato sui risultati del famoso studio IRIS (*International Randomized Study of interferon and ST1571*), che è servito di base per la registrazione dell'imatinib come terapia standard di prima linea per la LMC, ma i cui risultati sono stati successivamente validati da molti altri studi [8]. Lo studio IRIS, trial randomizzato di fase III, svolto nei primi anni del 2000, ha evidenziato in modo inequivocabile una netta superiorità dell'imatinib sull'IFN in termini di tollerabilità ed efficacia, rispetto al *gold standard* terapeutico di allora, la combinazione di interferone e citarabina. La percentuale di risposta citogenica osservata nel braccio con imatinib era del 76%, contro il 14% del braccio interferone più citarabina. D'altra parte, lo studio ha evidenziato come il 10-15% dei pazienti nel corso del trattamento abbia sviluppato resistenza ad imatinib e come una minima parte, inferiore al 4%, abbia dovuto sospendere definitivamente il farmaco per comparsa di effetti collaterali. Imatinib si è dimostrato un farmaco non solo efficace, ma anche sostanzialmente ben tollerato dalla maggioranza dei pazienti. Gli effetti collaterali ematologici sono risultati i più comuni, con il 45-61% dei pazienti che ha sviluppato anemia, leucopenia o piastrinopenia. I più comuni effetti collaterali non ematologici sono risultati essere nel 56% dei casi l'edema superficiale, la nausea (44%), i crampi muscolari (38%) e il rash cutaneo (34%). La tossicità è un aspetto molto importante correlato all'uso dei TKI. La loro tollerabilità va costantemente tenuta in considerazione, essendo strettamente connessa alla compliance dei pazienti alla terapia. Tutti i TKI presentano alcuni effetti collaterali comuni alla classe, tuttavia i diversi profili dell'azione inibitoria portano a differenze nella severità con cui essi si manifestano e alla comparsa di eventi avversi specifici a ciascun farmaco in alcuni pazienti.

IMATINIB

Per quanto la terapia con imatinib sia ben tollerata, non è del tutto priva di effetti collaterali. Le citopenie e in particolare la neutropenia e la trombocitopenia sono state di riscontro comune in tutti gli studi [9]. Reazioni avverse extraematologiche associate ad imatinib, segnalate più comunemente ($\geq 10\%$), sono state nausea lieve, vomito, diarrea, dolori addominali, fatica, mialgia, crampi muscolari ed eruzioni cutanee. Le reazioni cutanee, incluso l'edema superficiale ed il rash cutaneo, rientrano nelle più comuni reazioni avverse non ematologiche dovute alla terapia con imatinib [10]. È stato osservato anche un grave innalzamento delle transaminasi ($< 5\%$) o della bilirubi-

na (<1%) [9]. Gli effetti collaterali erano generalmente di modesta entità. Negli studi clinici sulla LMC la sospensione dell'imatinib per reazioni avverse associate al farmaco è stata osservata nel 2,4% dei pazienti di nuova diagnosi e nel 4% dei pazienti in fase cronica avanzata o in fase accelerata [9]. Nella **Tabella 1** sono elencate le reazioni avverse extraematologiche per sistemi ed organi e in base alla frequenza, molto comune ($\geq 1/10$) e comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$).

DASATINIB

La maggioranza dei pazienti trattati con dasatinib ha sperimentato reazioni avverse. Nello studio DASISION (*Dasatinib vs Imatinib Study in Treatment-Naïve CML Patients*), trial di fase III, multicentrico internazionale, randomizzato, l'effusione pleurica (4%), l'emorragia (2%), l'insufficienza cardiaca congestizia (1%), l'ipertensione polmonare (1%) e la febbre (1%) hanno rappresentato gli eventi avversi gravi più frequenti, mentre mielosoppressione, eventi di ritenzione idrica (versamento pleurico ed edema superficiale localizzato), diarrea, cefalea, dolore muscolo-scheletrico, rash e nausea sono state le reazioni avverse occorse con una frequenza più alta, in almeno il 10% dei pazienti. Dallo studio CA180-034, un trial di fase III in aperto, progettato per l'ottimizzazione del dosaggio, è emerso che gli eventi avversi gravi manifestatisi con maggiore frequenza sono stati versamento pleurico (11%), emorragia gastrointestinale (4%), neutropenia febbrile (4%), dispnea (3%), polmonite (3%), febbre (3%), diarrea

Tabella 1 Reazioni avverse extraematologiche da imatinib

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI ED ORGANI	REAZIONE AVVERSA	FREQUENZA
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	Comune
	Aumento del peso corporeo	Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
	Vertigini	Comune
	Disturbi del gusto	Comune
	Insomnia	Comune
	Parestesia	Comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Molto comune
	Vomito	Molto comune
	Diarrea	Molto comune
	Dispepsia	Molto comune
	Dolori addominali	Molto comune
	Distensione addominale	Comune
	Flatulenza	Comune
	Costipazione	Comune
	Reflusso gastroesofageo	Comune
Ulcerazioni della bocca	Comune	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi	Comune
	Dispnea	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Edema periorbitale	Molto comune
	Dermatite	Molto comune
	Eruzione cutanea	Molto comune
	Edema facciale	Comune
	Prurito	Comune
	Eritema	Comune
	Secchezza cutanea	Comune
	Alopecia	Comune
Sudorazioni notturne	Comune	
Patologie dell'occhio	Congiuntivite	Comune
	Aumento della lacrimazione	Comune
	Visione offuscata	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Spasmi	Molto comune
	Crampi muscolari	Molto comune
	Dolore muscolo-scheletrico	Molto comune
	Gonfiore delle articolazioni	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Ritenzione dei fluidi ed edema	Molto comune
	Fatica	Molto comune
	Piressia	Comune
	Debolezza	Comune
	Brividi	Comune

(3%), infezioni (2%), insufficienza cardiaca congestizia/disfunzione cardiaca (2%), versamento pericardico (1%) ed emorragie a livello del sistema nervoso centrale (1%). Mielosoppressione, eventi di ritenzione idrica (effusione pleurica e edema superficiale localizzato), cefalea, diarrea, astenia, dispnea e dolore muscolo-scheletrico hanno rap-

Tabella 2 Reazioni avverse extraematologiche da dasatinib

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI ED ORGANI	REAZIONE AVVERSA	FREQUENZA
Infezioni ed infestazioni	Infezione (batterica, virale, fungina)	Molto comune
	Polmonite (batterica, virale, fungina)	Comune
	Infezione delle prime vie respiratorie	Comune
	Infezione da herpes virus	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	Comune
	Disturbo dell'appetito	Comune
	Diminuzione di peso/aumento di peso	Comune
Patologie dell'occhio	Visione offuscata	Comune
	Secchezza oculare	Comune
	Disturbi della vista	Comune
Patologie cardiache	Versamento pericardico	Comune
	Insufficienza cardiaca congestizia/ disfunzione cardiaca	Comune
	Aritmia	Comune
	Palpitazioni	Comune
Patologie vascolari	Emorragie	Molto comune
	Ipertensione	Comune
	Vampate	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Versamento pleurico	Molto comune
	Dispnea	Molto comune
	Tosse	Comune
	Edema polmonare	Comune
	Ipertensione polmonare Infiltrazione polmonare	Comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune
	Vomito	Molto comune
	Nausea	Molto comune
	Dolore addominale	Molto comune
	Sanguinamento gastrointestinale	Comune
	Colite	Comune
	Gastrite Gonfiore addominale	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash cutaneo	Molto comune
	Alopecia	Comune
	Dermatite	Comune
	Prurito	Comune
	Acne	Comune
	Secchezza cutanea	Comune
	Orticaria Iperidrosi	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico	Molto comune
	Artralgia	Comune
	Mialgia	Comune
	Infiammazione muscolare debolezza muscolare	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Ritenzione idrica	Molto comune
	Affaticamento	Molto comune
	Edema superficiale	Molto comune
	Piressia	Molto comune
	Astenia	Comune
	Dolore toracico	Comune
	Edema generalizzato Brividi	Comune
Disturbi psichiatrici	Depressione	Comune
	Insonnia	Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
	Neuropatia	Comune
	Capogiro	Comune
	Sonnolenza	Comune
	Disgeusia	Comune

presentato ancora una volta le reazioni avverse più frequenti, occorse in almeno il 20% dei pazienti [11]. Il trattamento con dasatinib è associato ad anemia, neutropenia e trombocitopenia e il verificarsi di questi eventi è più frequente in pazienti con LMC in fase avanzata, piuttosto che in fase cronica. Oltre alla mielodepressione, reazioni avverse importanti sono:

- **Sanguinamento.** Gli eventi di sanguinamento possono manifestarsi sotto forma di petecchie, epistassi, emorragia gastrointestinale e sanguinamento a livello del SNC. Molti eventi correlati al sanguinamento sono stati associati ad una trombocitopenia più grave.
- **Ritenzione di liquidi.** Reazioni avverse varie come versamento pleurico, ascite, edema polmonare e versamento pericardico con o senza edema superficiale possono essere nel complesso descritte come “ritenzione di liquidi”. Effusione pleurica e pericardica di grado più grave sono state riportate rispettivamente nel 7% e nell’1% dei pazienti. Ascite e edema generalizzato sono stati riportati ognuno in <1% dei pazienti. L’edema polmonare è stato riportato nell’1% dei pazienti.
- **Prolungamento dell’intervallo QT.** Dasatinib ha il potenziale di prolungare la ripolarizzazione cardiaca ventricolare (intervallo QT) e ciò si verifica in <1% dei pazienti.
- **Reazioni avverse cardiache.** Sono state riportate reazioni avverse cardiache quali insufficienza cardiaca congestizia/disfunzione cardiaca e infarto fatale del miocardio. Gli eventi avversi cardiaci sono più frequenti nei pazienti con fattori di rischio (ipertensione, diabete, iperlipidemia...) o storia di cardiopatia.

Altre reazioni avverse riportate frequentemente nei pazienti in trattamento con dasatinib, con LMC di nuova diagnosi, sono: diarrea nel 17% dei soggetti, cefalea nel 12%, rash nell’11%, dolore muscoloscheletrico nell’11%, nausea nell’8%, affaticamento nell’8%, mialgia nel 6% ed infiammazione muscolare nel 4%. Tra le reazioni avverse sono state riportate anche ipofosfatemia, aumenti delle transaminasi, della creatinina e della bilirubina in <1% dei pazienti. Circa il 5% dei pazienti trattati con dasatinib, con livelli normali al basale, hanno sperimentato ipocalcemia transitoria. Nella **Tabella 2** sono riassunte le reazioni molto comuni ($\geq 1/10$) e comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$) da dasatinib.

NILOTINIB

I principali eventi avversi associati alla terapia con nilotinib sono rappresentati da:

- **Tossicità ematopoietica:** la tossicità ematopoietica è comune a tutti i TKI. Viene riportata più frequentemente nei pazienti resistenti ad una precedente linea di terapia (per es. imatinib) rispetto ai pazienti trattati *frontline*. Nello studio ENESTnd (*Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in clinical Trials—newly diagnosed patients*), studio randomizzato di fase III, gli eventi avversi di tipo ematopoietico di qualunque grado sono stati descritti nel 38-49% dei pazienti ricevanti nilotinib, un tasso inferiore a quanto osservato nel braccio imatinib (47-68%), mentre percentuali maggiori sono state osservate nei pazienti in terapia di seconda linea [12]. Nilotinib, come gli altri TKI, non provoca danni alle barriere mucose, di conseguenza il rischio di infezioni severe è generalmente basso. Una tossicità ematopoietica è la più frequente causa di riduzione o interruzione del trattamento con TKI. Dallo studio ENESTnd emerge che nei pazienti in trattamento in prima linea si ha il 20% di casi di neutropenia, il 12% di trombocitopenia e il 3% di casi di anemia.
- **Eventi avversi non ematopoietici.**
 1. Rash cutaneo e prurito. I più comuni eventi avversi associati al trattamento con nilotinib, in ambito dermatologico, sono rappresentati dal prurito dello scalpo, spesso con aree di desquamazione, e dal rash cutaneo, sotto forma di xerosi cutanea localizzata alle braccia, alla parte superiore del tronco e all’addome e di dermatite seborroica del volto. La comparsa di una tossicità cutanea rappresenta un effetto collaterale molto spesso associato alla somministrazione di tutti i TKI e compare generalmente nelle donne. La tossicità cutanea da nilotinib è generalmente un fenomeno acuto, il prurito è frequente specie nelle prime settimane di terapia. Nello studio ENESTnd, il numero di casi con anomalie cutanee è stato più alto nei pazienti ricevanti nilotinib (31-36%), che in quelli del braccio imatinib (11%).

2. Spasmi e crampi muscolari dolorosi. Questi eventi sono stati comunemente associati al trattamento con TKI, forse a causa dell'edema intramuscolare dovuto alla ritenzione di liquidi associata con l'inibizione del recettore PDGFR- β . Nei pazienti in terapia con imatinib, questi fenomeni possono essere osservati anche dopo lungo tempo dall'inizio del trattamento e sebbene siano generalmente di grado lieve, finiscono per compromettere significativamente la qualità della vita dei pazienti, specie perché tendono a comparire nelle ore notturne. Nonostante nilotinib inibisca il recettore PDGFR- β con la stessa potenza di imatinib, raramente si osservano mialgie significative, che quando compaiono sono di lieve entità. La frequenza di mialgia osservata nello studio ENESTnd è stata del 10%.
3. Eventi avversi cardiaci. Tutti i TKI impiegati nella terapia della LMC inibiscono l'attività della proteina Abl in modo significativo e questo pare essere, sperimentalmente, il meccanismo fondamentale della tossicità cardiaca da TKI. Negli studi clinici la cardiotoxicità associata alla somministrazione di imatinib è risultata poco frequente (0,5%), invece il nilotinib ha un effetto dimostrato sulla ripolarizzazione cardiaca e sul prolungamento dell'intervallo QT. Casi di eventi avversi cardiaci, anche gravi, nonostante la bassa frequenza, sono stati riportati nei pazienti in terapia con i TKI.
4. Eventi avversi gastrointestinali. Nausea, vomito e diarrea possono comparire nei pazienti in trattamento con nilotinib, ma più raramente rispetto ai pazienti ricevuti imatinib. La terapia con nilotinib di rado causa i tipici sintomi diarroici. Nello studio ENESTnd, la nausea è stata osservata nel 12-20% dei pazienti, mentre nei pazienti che facevano uso di imatinib la percentuale era più alta, del 31%.
5. Cefalea. La comparsa di cefalea è stata frequentemente riportata nei pazienti in trattamento con nilotinib, tuttavia è di breve durata. Nello studio ENESTnd, il 14-21% dei pazienti ha lamentato una cefalea.
6. Alterazioni biochimiche. Anomalie dei test di funzionalità epatica (AST, ALT), sono state frequentemente osservate nei pazienti in trattamento con nilotinib e insieme all'iperbilirubinemia rappresentano l'alterazione biochimica più spesso osservata. L'iperbilirubinemia è stata osservata nell'ambito dello studio ENESTnd, nel 53-62% dei pazienti, mentre anomalie della funzionalità epatica sono comparse con una frequenza variabile dal 29% al 73%. Il trattamento con nilotinib è stato associato ad un aumento dei livelli di lipasi e amilasi (lo studio ENESTnd riporta un incremento degli enzimi pancreatici nel 15-29% dei casi), ma l'incidenza di pancreatite acuta è molto bassa (lo studio ENESTnd riporta 8 eventi di pancreatite di cui 1 grave).
7. Iperglicemia. I diversi TKI sembrano influenzare il metabolismo glucidico e i livelli ematici di glucosio. La somministrazione di imatinib è associata in alcuni pazienti a riduzione della concentrazione ematica di glucosio, mentre l'iperglicemia rappresenta una reazione avversa frequente nei pazienti trattati con nilotinib. Nello studio ENESTnd, l'iperglicemia è stata osservata nel 36-41% dei casi.

Obiettivo

L'obiettivo principale di questo lavoro era di analizzare gli eventi avversi da imatinib, dasatinib e nilotinib, segnalati attraverso il progetto FARMAREL e confrontarli con gli eventi avversi, segnalati spontaneamente, a livello ambulatoriale, mediante la compilazione di un questionario realizzato "ad hoc" e distribuito in tre ospedali lombardi (Ospedale Niguarda Ca' Granda, Ospedale San Raffaele e Ospedale di Circolo di Busto Arsizio).

Metodi

Progetto FARMAREL

Il progetto FARMAREL, nasce nel 2009 nell'ambito della Rete Ematologica Lombarda (REL), promosso dal Centro di Farmacovigilanza della Regione Lombardia, con differenti scopi: accrescere la cultura della farmacovigilanza in ambito onco-ematologico, incentivare la segnalazione di ADR e migliorarne la qualità, ampliare il sistema di segnalazione di reazioni avverse previsto dall'AIFA e contribuire alla definizione di un profilo di rischio sempre più preciso, a breve e lungo termine, dei farmaci utilizzati in

ambito ematologico. La maggior parte delle reazioni avverse è conosciuta (*listed*), ma è possibile trovarsi di fronte ad eventi avversi imprevisti (*unlisted*), e talvolta gravi. In relazione a ciò, il sistema di farmacovigilanza rappresenta il modo più efficace per la rilevazione di questo tipo di eventi e per la generazione di “segnali” e “ipotesi” sulle cause, che altrimenti non potrebbero essere facilmente conosciute. Ovviamente, ogni ipotesi deve essere verificata e convalidata. Il progetto FARMAREL si è sviluppato in due fasi: una prima fase di durata annuale (dall’aprile 2009 al marzo 2010) e una seconda fase, di durata triennale (dal giugno 2011 al maggio 2014). Alla prima fase hanno partecipato 14 centri di Ematologia, Oncologia, Medicina Generale, che nella seconda fase del progetto sono diventati 13 (**Tabella 3**).

Tabella 3 Centri del progetto FARMAREL

Ematologia, Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano
Ematologia, Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia
Clinica Ematologica, Fondazione IRCCS, Policlinico san Matteo, Pavia
Divisione di Emato-Oncologia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano
Ematologia Adulti- TMO, Azienda Ospedaliera San Gerardo, Monza
Oncologia, Azienda Ospedaliera Ospedale di Circolo, Fondazione Macchi, Varese
Oncologia- Ematologia e Medicina Generale Ospedale Maggiore Crema
U.O.C. Ematologia- CTMO, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
Oncologia Medica ed Ematologia, Azienda Ospedaliera Carlo Poma, Mantova
Oncologia-Ematologia Azienda Ospedaliera, Ospedale di Circolo di Busto Arsizio, Varese
Ematologia, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti, Bergamo
Oncologia Medica, Presidio Ospedale Civile di Sondrio*
Ematologia Ospedale di Sondalo, Azienda Ospedaliera Valtellina Valchiavenna*
Oncologia, Azienda Ospedaliera Ospedale Alessandro Manzoni, Lecco*
Ematologia, Istituto Clinico Humanitas, Milano IRCCS [§]
Ematologia, Ospedale San Raffaele, Milano IRCCS [§]

*attivo solo nella prima fase; [§]attivo solo nella seconda fase

Il progetto FARMAREL, come tutti gli altri progetti di farmacovigilanza attiva (MEREAFAPS, FARMAONCO, MEAP, FARVICA, FARMAMONITO, REACT) avviati in Lombardia, raccoglie le segnalazioni in un database “dedicato”. La scheda di segnalazione, una volta inserita nell’applicativo FARMAREL, viene inoltrata all’AIFA dal Responsabile aziendale di Farmacovigilanza, tramite “xml”. Il database FARMAREL raccoglie tutte le segnalazioni, che possono essere successivamente analizzate scegliendo appropriati criteri di ricerca. Per il presente studio è stata fatta un’estrazione dal database FARMAREL di tutte le segnalazioni da imatinib, dasatinib e nilotinib, nell’arco temporale 1 aprile 2009 - 6 febbraio 2013. Il database FARMAREL è stato consultato nel seguente modo: sono state selezionate tutte le segnalazioni in cui imatinib, dasatinib e nilotinib erano stati considerati “farmaci sospetti” per la reazione avversa. Partendo dal database, sono poi state fatte diverse query per ricavare informazioni specifiche. In realtà poiché si dispone di due database differenti, uno per il primo anno del progetto e l’altro attivo con l’entrata in vigore della seconda fase del progetto, si è proceduto a unire i due database utilizzando Excel.

Questionario

È stato realizzato un questionario “ad hoc”, illustrato in **Figura 2** per rilevare direttamente dai pazienti con LMC esposti ai farmaci imatinib, dasatinib e nilotinib gli eventi avversi insorti nel periodo ottobre 2011 - settembre 2012 e per confrontarli con le segnalazioni ottenute tramite il progetto FARMAREL. Esso è stato distribuito ai pazienti seguiti a livello ambulatoriale in tre ospedali: Ospedale Niguarda Ca' Granda (Milano), Ospedale San Raffaele (Milano) e Ospedale di Circolo di Busto Arsizio (Varese). Il questionario era anonimo e richiedeva al paziente di riportare quanto “percepito” come evento avverso al farmaco. Nella compilazione, per la quasi totalità dei casi, c’è stato il supporto di un operatore sanitario, come un infermiere, un farmacista o un monitor di progetto. È stato quindi creato un database in Access e sono state eseguite delle query, come descritto in precedenza per il DB FARMAREL.

Figura 2
Questionario LMC

1. Sesso : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Età : <input type="checkbox"/> <30 <input type="checkbox"/> <40 <input type="checkbox"/> <50 <input type="checkbox"/> <60 <input type="checkbox"/> <70 <input type="checkbox"/> >70
2. Da quanti anni è in trattamento farmacologico per la LMC? _____anni
3. Trattamento farmacologico attuale: <input type="checkbox"/> IMATINIB (GLIVEC®) <input type="checkbox"/> DASATINIB (SPRYCEL®) <input type="checkbox"/> NILOTINIB (TASIGNA®)
4. Trattamento farmacologico effettuato nel periodo ottobre 2011-settembre 2012: <input type="checkbox"/> IMATINIB (GLIVEC®) <input type="checkbox"/> DASATINIB (SPRYCEL®) <input type="checkbox"/> NILOTINIB (TASIGNA®)
5. Ha avuto reazioni avverse in seguito al trattamento farmacologico per la LMC nell'ultimo anno (ottobre 2011- settembre 2012)? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
6. Ha dovuto modificare il dosaggio del farmaco a causa delle reazioni avverse? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
7. Ha dovuto sospendere il farmaco a causa delle reazioni avverse? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
8. Quando si è accorto del disturbo, malessere, sintomo che ritiene legato al farmaco che sta assumendo per la LMC, cosa ha fatto? <input type="checkbox"/> Ne ha parlato con il suo medico di base <input type="checkbox"/> Ne ha parlato subito con il suo ematologo <input type="checkbox"/> Ha sospeso o modificato la dose di farmaco da solo <input type="checkbox"/> Non ha detto nulla ed ha continuato ad assumere il farmaco, sopportando il disturbo
9. Assume anche altri farmaci, per il trattamento di altre patologie? (es. per la pressione arteriosa , il cuore, il diabete, ecc...) SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
10. È stato costretto/a ad assumere altri farmaci per correggere le reazioni avverse dovute all'assunzione della terapia farmacologica per la LMC? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
11. Le reazioni avverse che ha avuto, hanno influenzato negativamente la sua qualità di vita e il suo stile di vita? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
12. Se alla precedente domanda ha risposto SI, indichi quanto? <input type="checkbox"/> un po' <input type="checkbox"/> parecchio <input type="checkbox"/> moltissimo
13. Le reazioni avverse che ha avuto le hanno provocato limitazioni nel suo lavoro ? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
14. Come giudica complessivamente la gravità delle reazioni avverse che ha manifestato? <input type="checkbox"/> gravi : <input type="checkbox"/> ha necessitato il ricovero <input type="checkbox"/> non gravi <input type="checkbox"/> ha necessitato l'accesso al pronto soccorso <input type="checkbox"/> ha messo in pericolo di vita <input type="checkbox"/> invalidità grave
15. Barri con una crocetta le reazioni avverse che ricorda di aver avuto nell'ultimo anno (ottobre 2011-settembre 2012) durante la terapia farmacologica per LMC: <input type="checkbox"/> Nausea <input type="checkbox"/> Gonfiore alle gambe/caviglie <input type="checkbox"/> Colite <input type="checkbox"/> Vomito <input type="checkbox"/> Mal di testa <input type="checkbox"/> Gastrite <input type="checkbox"/> Diarrea <input type="checkbox"/> Capogiri <input type="checkbox"/> Infezioni più frequenti <input type="checkbox"/> Dolori addominali <input type="checkbox"/> Ansia <input type="checkbox"/> Reflusso gastroesofageo <input type="checkbox"/> Affaticamento <input type="checkbox"/> Insonnia <input type="checkbox"/> Emorragie <input type="checkbox"/> Stanchezza/sposatezza <input type="checkbox"/> Alterazione del gusto <input type="checkbox"/> Aumento della minzione <input type="checkbox"/> Dolori articolari e ossei <input type="checkbox"/> Aumento di peso <input type="checkbox"/> Febbre <input type="checkbox"/> Dolore ed infiammazione delle articolazioni <input type="checkbox"/> Difficoltà nel respiro <input type="checkbox"/> Altro _____ <input type="checkbox"/> Tosse <input type="checkbox"/> Ritenzione idrica ed edema <input type="checkbox"/> Dolore toracico <input type="checkbox"/> Edema periorbitale <input type="checkbox"/> Edema polmonare <input type="checkbox"/> Congiuntivite <input type="checkbox"/> Eruzioni cutanee <input type="checkbox"/> Visione offuscata <input type="checkbox"/> Dermatite <input type="checkbox"/> Secchezza oculare <input type="checkbox"/> Eccessiva sudorazione <input type="checkbox"/> Lacrimazione <input type="checkbox"/> Stipsi
16. Data di compilazione: _____ gg mm aaa

Grazie per la collaborazione
e non dimenticare di riconsegnare il questionario in ambulatorio

Risultati

Reazioni avverse segnalate tramite il progetto FARMAREL

Il progetto FARMAREL, dall'aprile 2009 al 6 febbraio 2013, ha raccolto 36 segnalazioni di ADR da imatinib, 28 segnalazioni di ADR da dasatinib e 13 segnalazioni di ADR da nilotinib (**Figura 3**).

Il 90% delle ADR era riconducibile a pazienti di origine etnica europea, mentre il restante 10% apparteneva ad un'etnia non definita.

Per quanto riguarda le percentuali di ADR suddivise per sesso, si evidenziano per l'imatinib e il dasatinib percentuali più alte di ADR, seppure leggermente, nel sesso maschile. Al contrario per il nilotinib il 54% delle ADR presenti in database riguardavano il sesso femminile.

Dall'analisi delle ADR per fascia d'età (**Figura 4**) appare molto evidente che all'aumentare dell'età dei pazienti aumenta anche il numero delle ADR. Il 75% delle ADR

sono state classificate “non evitabili”, mentre il 4% è stato ritenuto “evitabile”, cioè prevenibile perché dovuto ad esempio ad un errore nell’uso del farmaco (**Figura 5**). Due ADR “evitabili” su tre erano ricollegabili all’uso dell’imatinib (**Figura 6**). Analizzando l’esito delle ADR, circa il 30% di quelle da imatinib e il 40% di quelle da dasatinib hanno avuto una risoluzione completa, mentre metà delle ADR dovute al nilotinib si sono evolute in un miglioramento della sintomatologia della reazione avversa (**Figura 7**).

Figura 3
Percentuali di segnalazioni per ciascun farmaco appartenente alla classe dei TKI

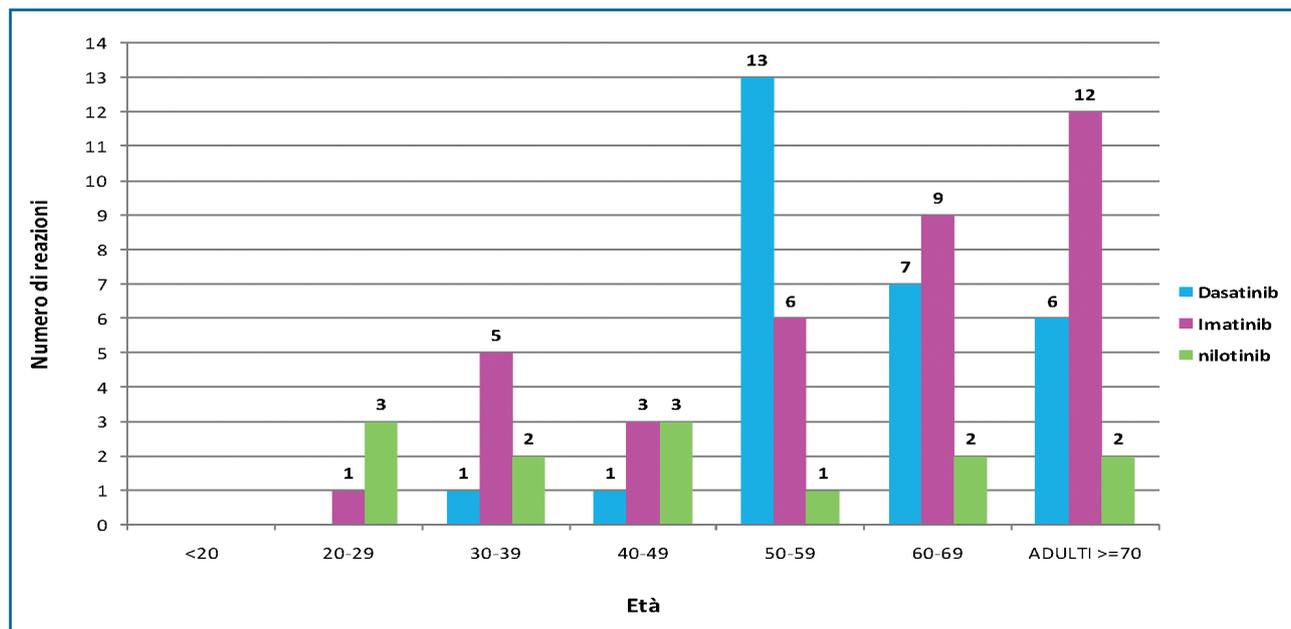
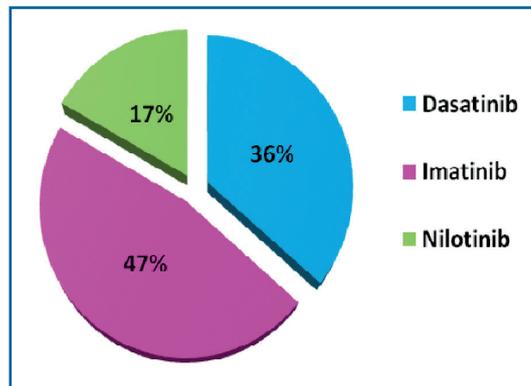
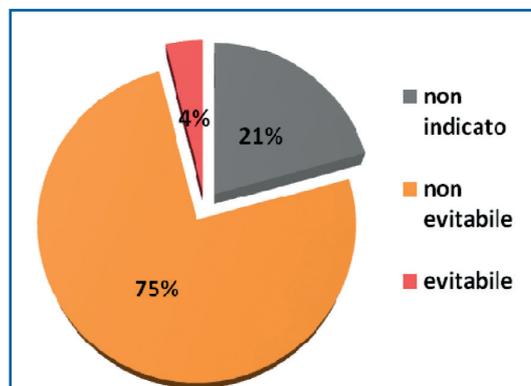


Figura 4 ADR per fasce d’età

Figura 5
Evitabilità delle ADR



Il 68% di tutte le ADR presenti nel database FARMAREL sono state codificate come non gravi: in particolare, il 100% delle ADR da nilotinib, il 64% delle ADR da imatinib e il 57% delle ADR da dasatinib (**Figura 8**).

Analizzando più dettagliatamente la gravità delle ADR, si osserva per il dasatinib che nel 92% dei casi si è resa necessaria l'ospedalizzazione e nell'8% si trattava di una "condizione clinicamente rilevante", cioè casi di reazioni avverse clinicamente importanti che non necessariamente hanno determinato un ricovero. Per l'imatinib, invece, il 58% delle ADR gravi ha condotto all'ospedalizzazione, l'8% ha messo in pericolo la vita del paziente, l'8% ha causato il decesso ed un ulteriore 8% è risultato in una condizione clinicamente rilevante, mentre il 25% ha portato ad invalidità grave o permanente (**Figura 9**).

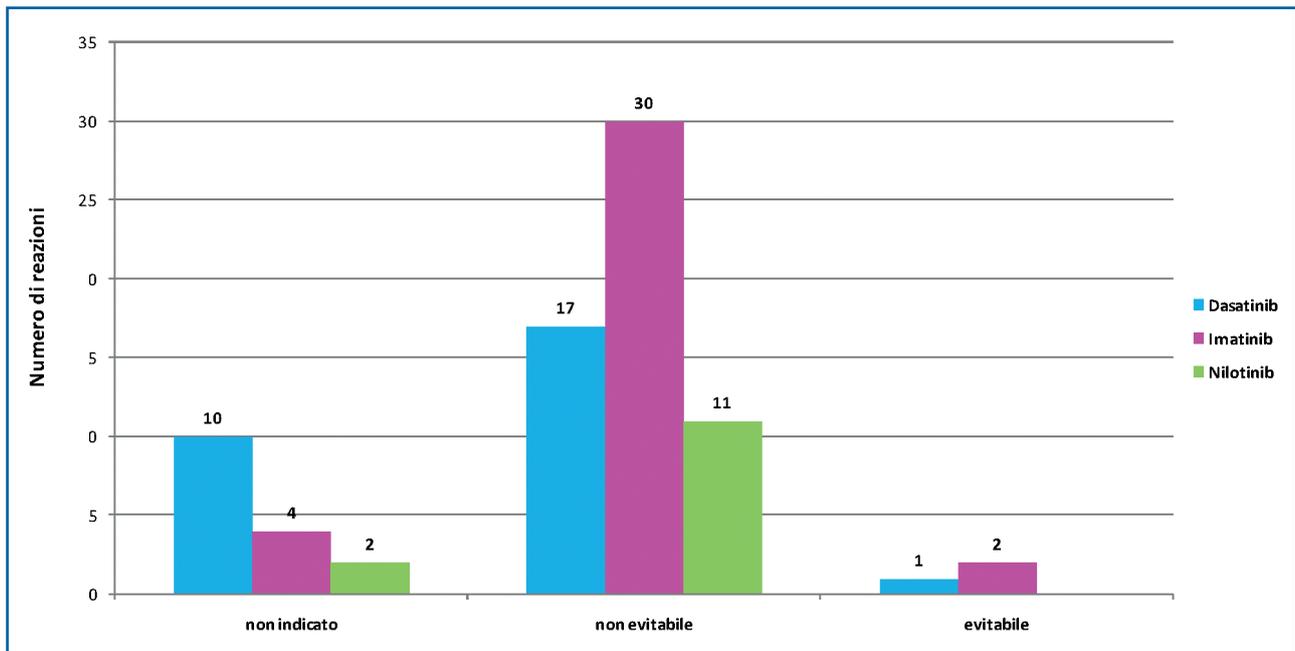


Figura 6 Evitabilità delle ADR per farmaco

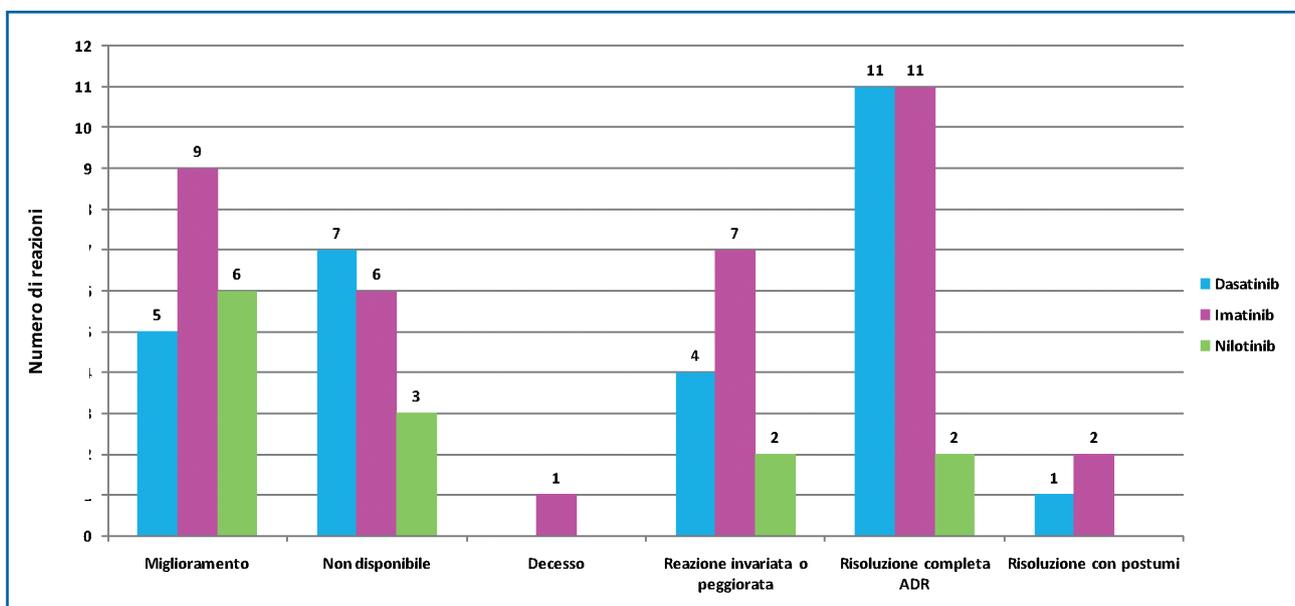


Figura 7 Classificazione delle ADR per esito e per farmaco

Analizzando i *Preferred Terms* (PT), per imatinib si osserva che la percentuale più alta di ADR segnalate riguardava dermatite, amilasi epatica aumentata, edema periorbitale. Dall'analisi dei SOC (*System Organ Class*), si evidenzia invece che il 20% delle ADR era a carico della cute e del tessuto sottocutaneo, il 13% riguardava il tratto gastrointestinale e un ulteriore 13% rientrava nelle patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione (**Tabelle 4 e 5**). Il versamento pleurico era presente nel 33% delle ADR da dasatinib, la neutropenia e la polmonite in circa l'8%. Nell'analisi dei SOC, il 49% delle ADR rientrava nella voce patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche, il 13% nelle patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione, il 10% nelle patologie del sistema emolinfopoietico (**Tabelle**

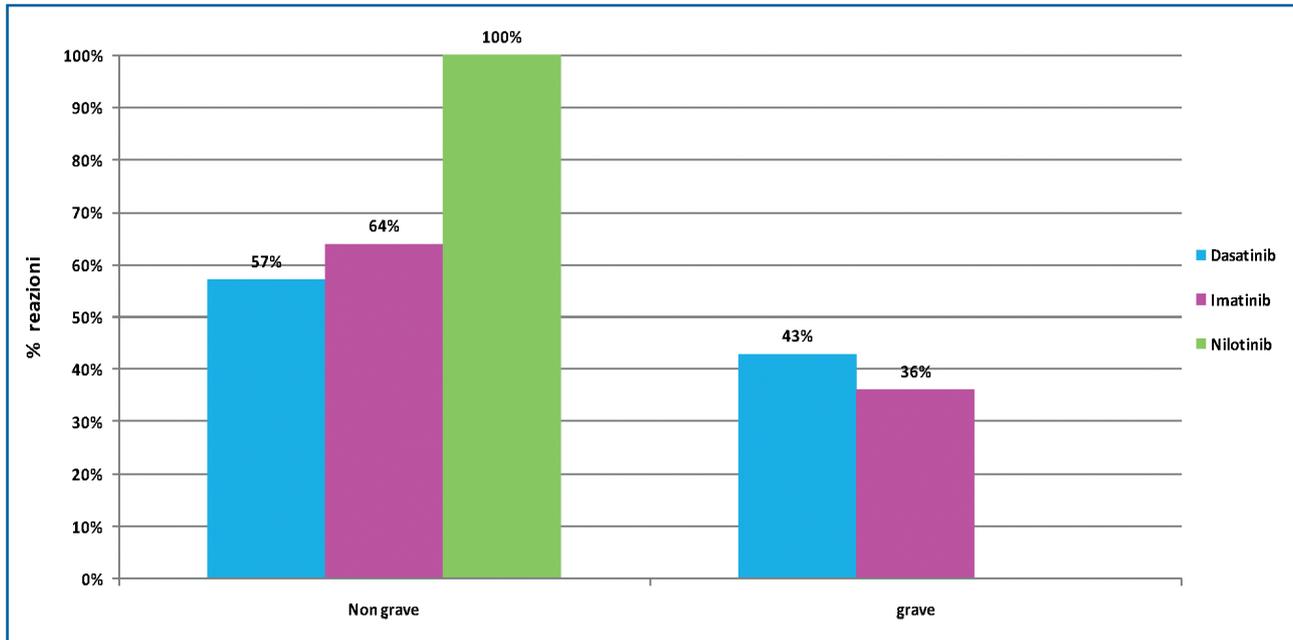


Figura 8 Gravità delle ADR per farmaco

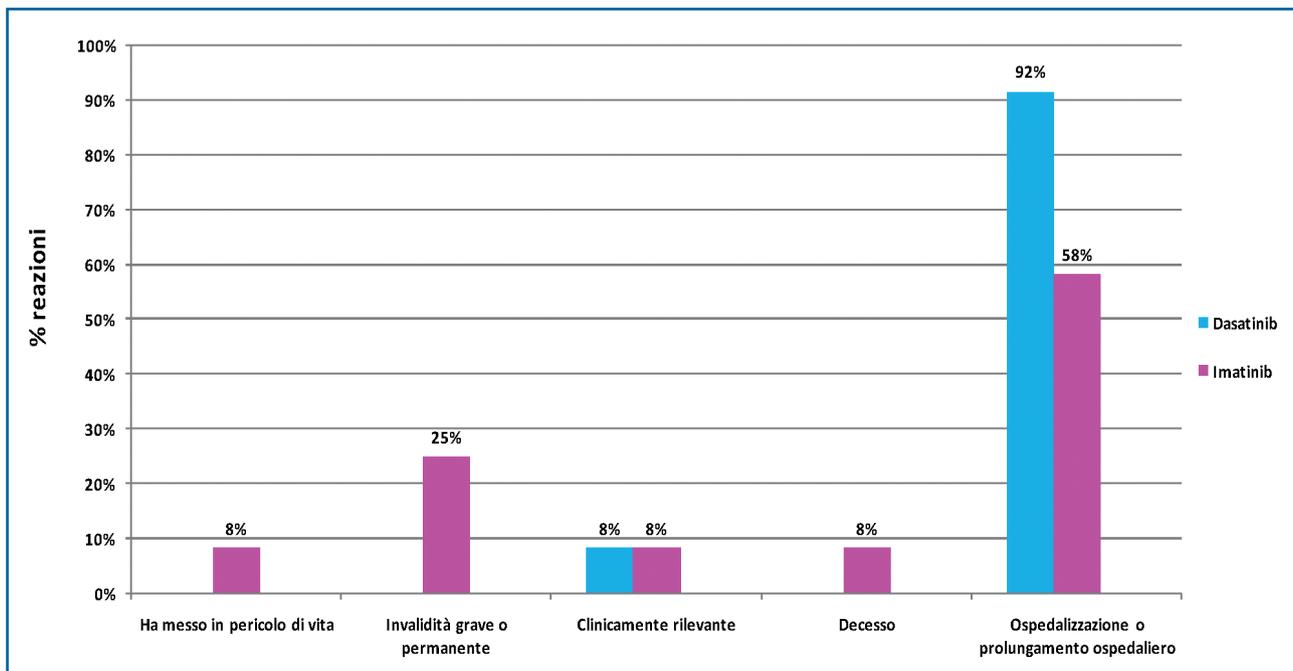


Figura 9 Tipologie di gravità della ADR per farmaco

6 e 7). Infine, per quanto riguarda il nilotinib, il 13% dei PT riguardava il prurito, il 6% l'artralgia, il 6% la cefalea. L'analisi dei SOC mostra che il 31% delle ADR è stato classificato nelle patologie della cute e del tessuto sottocutaneo, il 13% nelle patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella, un ulteriore 13% nelle patologie gastrointestinali (**Tabelle 8 e 9**).

Eventi avversi segnalati tramite il questionario realizzato "ad hoc"

Sono stati distribuiti e raccolti 103 questionari, di cui 60 provenienti dall'Ospedale Niguarda, 23 dal San Raffaele e 20 da Busto Arsizio. La percentuale di segnalazione per centro è visualizzata nella **Figura 10**.

Una percentuale elevata di pazienti (73,8%) ha dichiarato di aver avuto reazioni avverse, riconducibili all'assunzione di uno dei tre farmaci, nel periodo ottobre 2011 - settembre 2012. La maggior parte delle reazioni avverse riportate (60,2%) erano imputabili all'imatinib, il farmaco più utilizzato (**Figura 11**).

Di contro i pazienti con la maggior prevalenza di reazioni sono risultati quelli trattati con nilotinib, che hanno riportato ADR nel 92,3% dei casi, mentre sono state riportate ADR dal 73,8% degli esposti a imatinib e dal 33,3% degli esposti a dasatinib (**Figura 12**).

Dall'analisi dei questionari emerge una maggiore prevalenza di ADR nel genere femminile, infatti su 42 femmine a cui è stato sottoposto il questionario ben 34 (81%) hanno riferito di aver avuto una ADR, mentre tra i 61 maschi 42 (68,9%) hanno riportato una ADR (**Figura 13**).

Da questo punto in poi l'elaborazione dei dati terrà conto solo dei questionari risultati positivi per ADR. Le ADR da imatinib sono state percentualmente maggiori nelle donne rispetto agli uomini, mentre per il nilotinib la situazione era inversa; per il dasatinib tutti i questionari compilati provengono da uomini (**Figura 14**).

Alla domanda "Ha dovuto modificare il dosaggio del farmaco a causa delle reazioni avverse?" solo una piccola percentuale di pazienti esposti a imatinib e nilotinib ha modificato il dosaggio, mentre delle 2 ADR da dasatinib solo in un caso è stata corretta la dose (**Figura 15**).

Figura 10
Distribuzione dei questionari compilati tra i tre Centri partecipanti

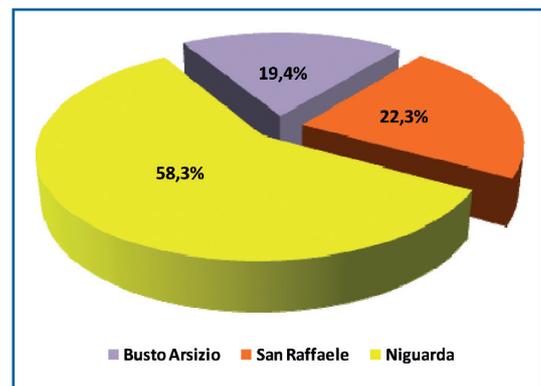
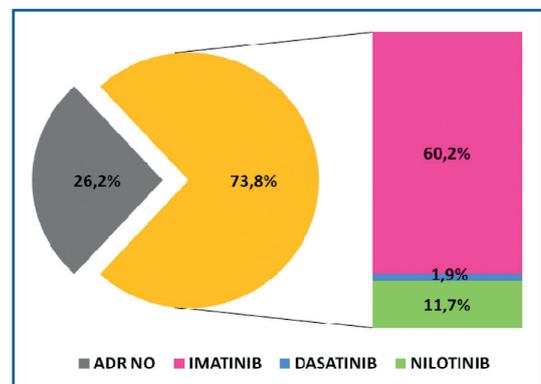


Figura 11
ADR riportate per farmaco



Dalle risposte alla domanda “Ha dovuto sospendere il farmaco a causa delle ADR?” emerge che solo una piccola percentuale di pazienti per imatinib e nilotinib hanno sospeso il farmaco in seguito alle ADR, mentre per il dasatinib si è registrata una sospensione per il 50% (**Figura 16**).

Figura 12
Percentuale di pazienti che hanno riportato ADR, per farmaco

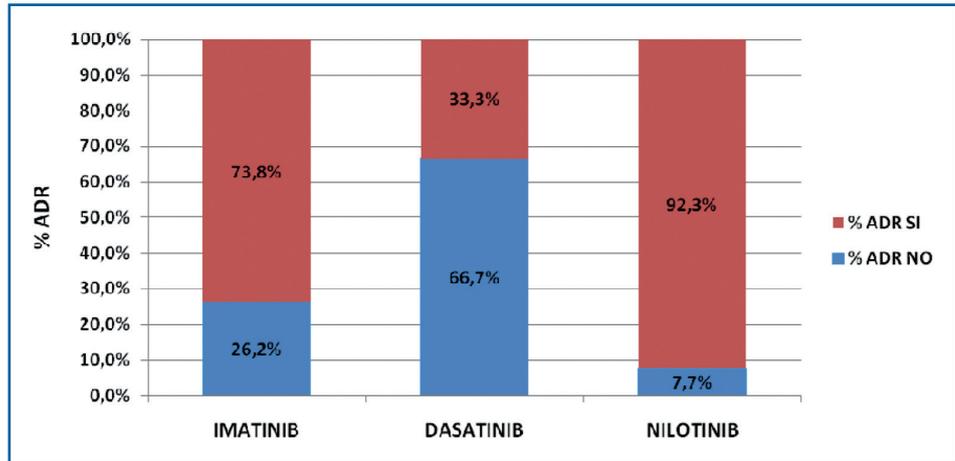


Figura 13
Percentuale di ADR riportate da ciascun sesso

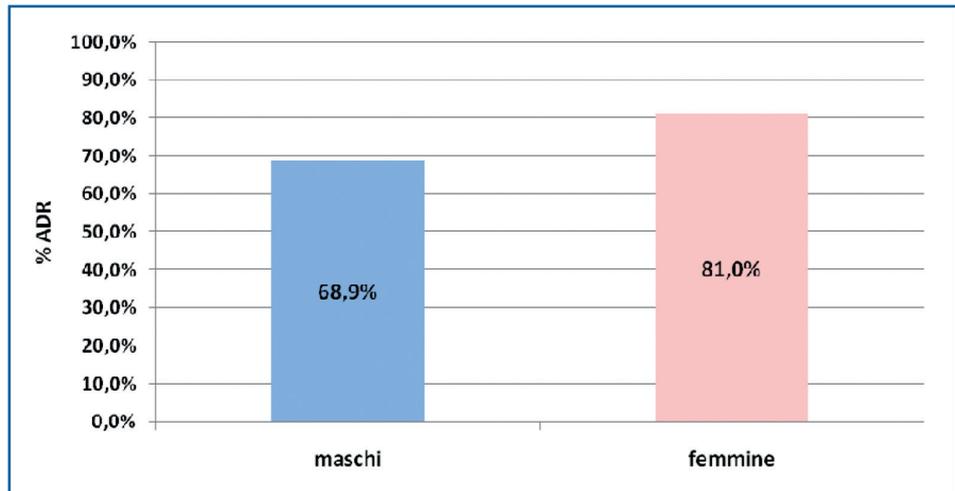
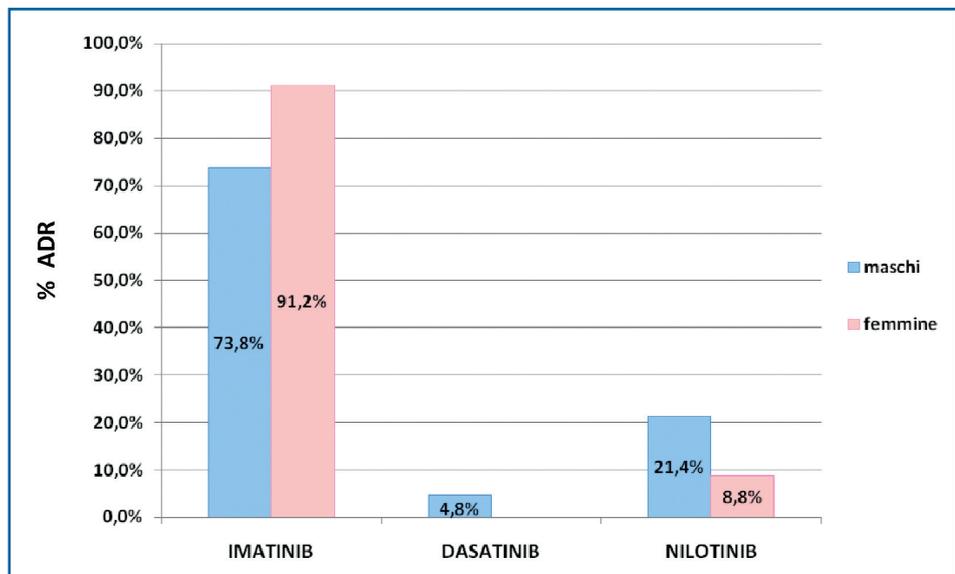


Figura 14
Distribuzione delle segnalazioni di ADR per sesso e farmaco



Dalle risposte alla domanda “Quando si è accorto della reazione avversa, che cosa ha fatto? A chi si è rivolto?” emerge che il punto di riferimento per oltre il 55% dei pazienti è risultato essere lo specialista di riferimento, cioè l’ematologo, mentre solo l’11,8% ne aveva parlato con il medico di medicina generale. Il 2,6% dei pazienti ha sospeso o modificato da solo il farmaco (**Figura 17**).

Molti pazienti hanno riportato nel questionario che, oltre ad assumere uno dei tre TKI, facevano uso anche di altri farmaci per curare patologie croniche; la **Figura 18** descrive questa situazione, presente mediamente nel 50% dei pazienti.

Alla domanda “Ha assunto altri farmaci per correggere le ADR?” i pazienti esposti a imatinib per l’83,9% non hanno assunto farmaci per contrastare la reazione avversa, mentre tra quelli esposti a dasatinib la metà dei pazienti ne ha fatto ricorso (**Figura 19**).

Alcune domande del questionario coinvolgevano la sfera privata ed emotiva della gestione dell’ADR da parte del paziente, per meglio capire come un evento avverso a un farmaco possa influenzare negativamente la qualità e lo stile di vita del paziente. Solo nel 22,4% dei casi la/e ADR hanno alterato la qualità della vita del paziente (**Figura 20**). Le stesse evidenze sono emerse per la domanda “La/e ADR che ha avuto le hanno provocato limitazioni nel suo lavoro?” (**Figura 21**).

Alla domanda “Come giudica complessivamente la gravità delle reazioni avverse che ha manifestato?”, nel 100% dei casi per i pazienti che hanno assunto dasatinib e nilotinib si è trattato di una reazione avversa non grave, mentre per i pazienti esposti a imatinib nel 6,5% dei casi è stata percepita dal paziente come una reazione avversa grave (**Figura 22**).

Alla quindicesima domanda del questionario si chiedeva ai pazienti di barrare con una crocetta le reazioni avverse sperimentate nel periodo ottobre 2011 - settembre 2012, con la possibilità di riportare in un campo aperto altre ADR non previste. Su 76 pazien-

Figura 15

Distribuzione delle risposte alla domanda: “Ha dovuto modificare il dosaggio del farmaco a causa delle reazioni avverse?” per farmaco

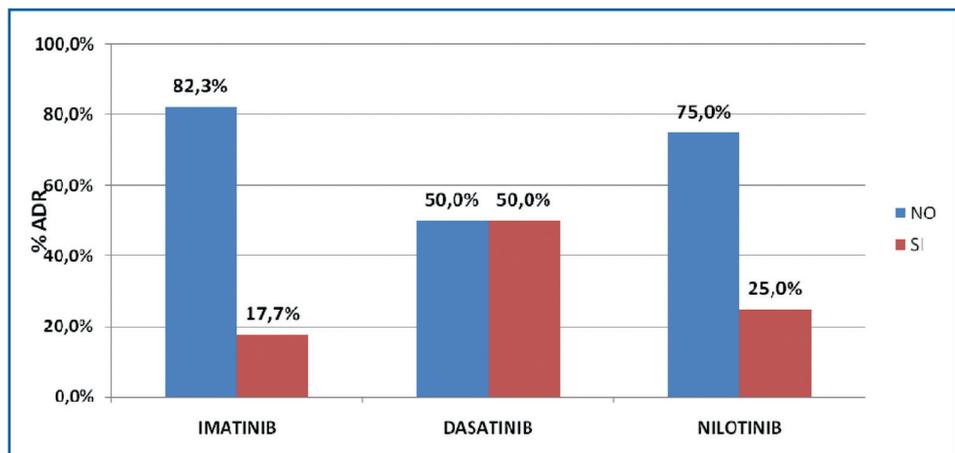
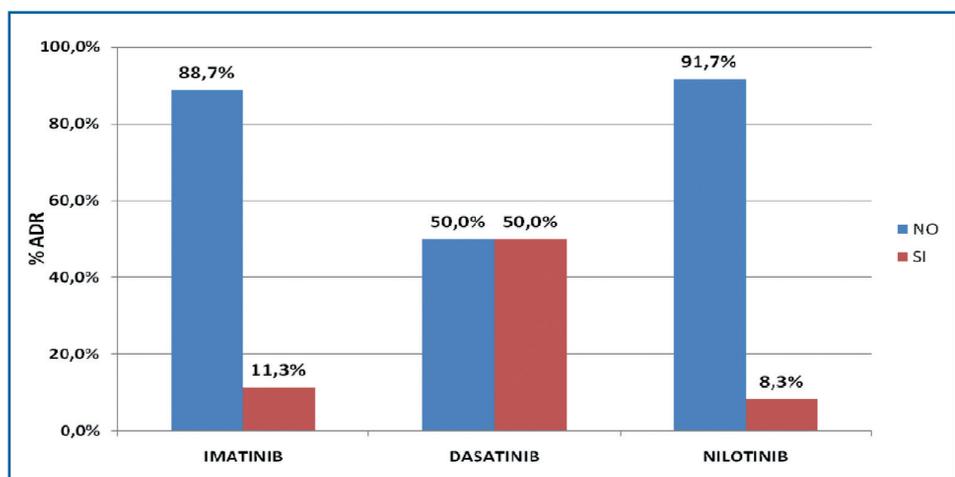


Figura 16

Distribuzione delle risposte alla domanda: “Ha dovuto sospendere il farmaco a causa delle reazioni avverse?” per farmaco



ti che hanno riscontrato un'ADR, 12 hanno riportato nel campo aperto sintomi presenti nei dati di letteratura, ma che nel questionario non erano stati inclusi nell'elenco, quali crampi, dolore muscolare, secchezza cutanea, perdita di peli, secchezza delle fauci, prurito cutaneo, verificatisi nei pazienti in terapia con imatinib. Quindi da una prima analisi dei questionari emerge che non sono state segnalate reazioni avverse "nuove", bensì quelle *listed*.

Figura 17

Distribuzione delle risposte alla domanda: "Quando si è accorto della reazione avversa, che cosa ha fatto?"

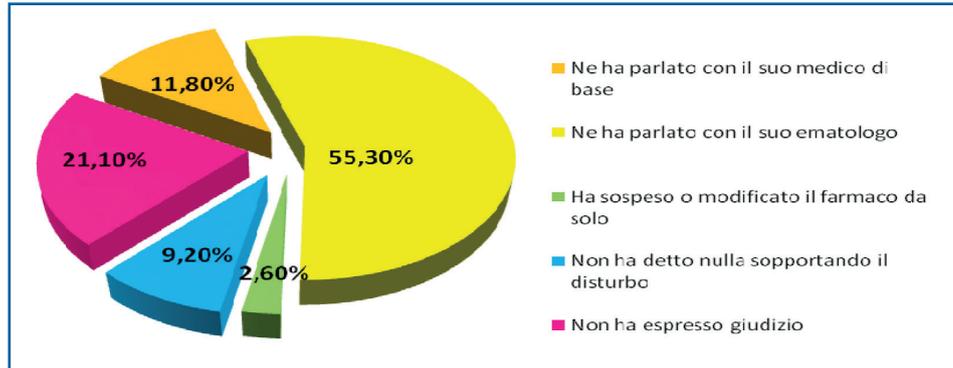


Figura 18

Distribuzione delle risposte alla domanda: " Assume anche altri farmaci, per il trattamento di altre patologie? (es. per la pressione arteriosa, il cuore, il diabete, ecc...)" per farmaco

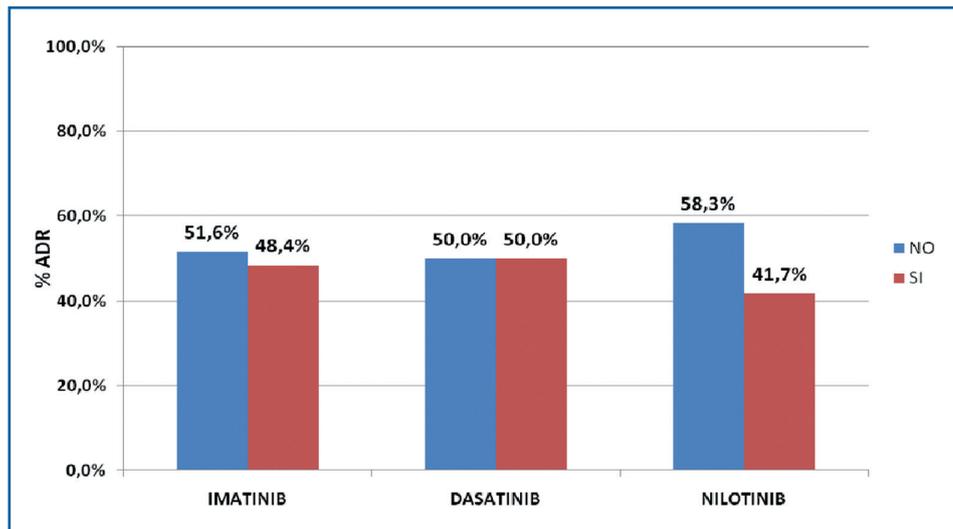
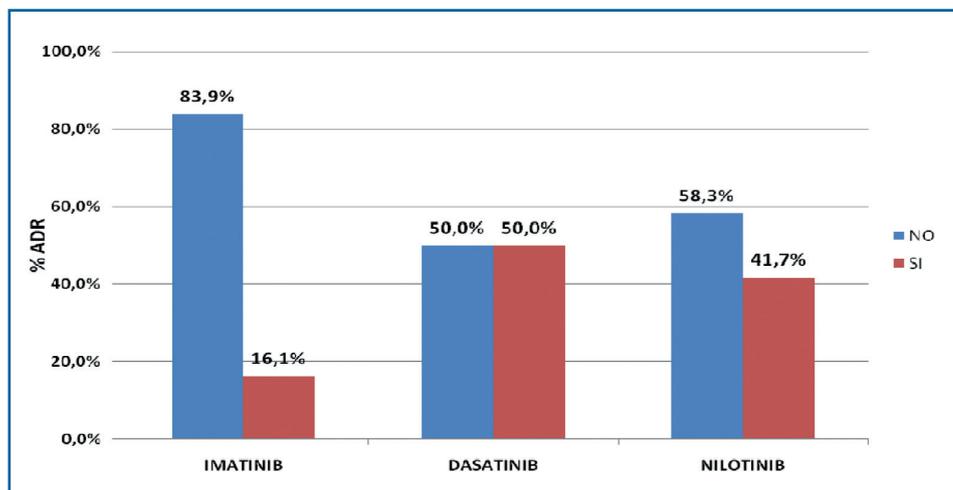


Figura 19

Distribuzione delle risposte alla domanda: " Ha assunto altri farmaci per correggere le ADR?" per farmaco



La **Tabella 4** riporta le reazioni avverse ad imatinib come *Preferred Terms* (PT). Poi a partire dai PT si è risaliti ai rispettivi SOC (**Tabella 5**), utilizzando il dizionario MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). La differenza che si osserva tra i PT e i SOC di FARMAREL e quelli del questionario è dovuta senz'altro alla sottosegnalazione degli eventi avversi non gravi da parte dei professionisti sanitari.

Lo stesso tipo di analisi è stata fatta per il dasatinib, ed è emerso che le principali ADR manifestate dai pazienti sono state affaticamento, stanchezza, dolori articolari rispetto a versamento pleurico, neutropenia e plomonte segnalate nell'ambito di FARMAREL (**Tabella 6**). I principali SOC coinvolti nel questionario sono stati patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione, patologie della cute e del tessuto sottocutaneo, patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo, e solo al quinto posto si ritrovano le patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche (**Tabella 7**), pur rappresentate da un 33,3% di versamento pleurico nella classifica dei PT FARMAREL. Questo dato ancora una volta si spiega tenendo conto del fatto che il

Figura 20
Distribuzione delle risposte alla domanda: " Le reazioni avverse che ha avuto, hanno influenzato negativamente la sua qualità di vita e il suo stile di vita?" per farmaco

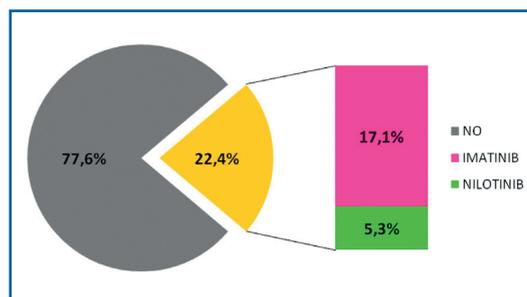


Figura 21
Distribuzione delle risposte alla domanda: " Le reazioni avverse che ha avuto le hanno provocato limitazioni nel suo lavoro?" per farmaco

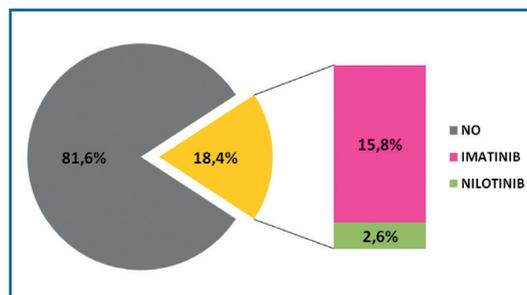


Figura 22
Distribuzione delle risposte alla domanda: " Come giudica complessivamente la gravità delle reazioni avverse che ha manifestato?" per farmaco

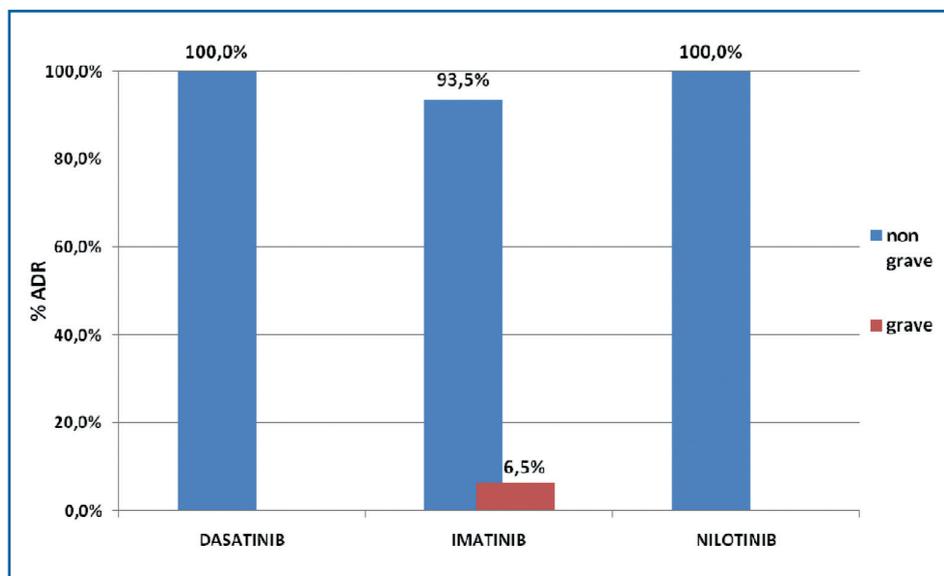


Tabella 4 Confronto tra FARMAREL e questionario per i *Preferred Terms* delle ADR da imatinib

PT FARMAREL	%	PT Questionario	%
1 Dermatite	7,4%	Dolori articolari	8,1%
2 Amilasi ematica aumentata	5,6%	Stanchezza	6,8%
3 Edema periorbitale	5,6%	Affaticamento	6,4%
4 Lipasi aumentata	5,6%	Aumento di peso	6,4%
5 Ritenzione di liquidi	5,6%	Gonfiore gambe	5,8%
6 Astenia	3,7%	Ritenzione idrica	5,4%
7 Cancro antigene 19-9 aumentato	3,7%	Diarrea	5,1%
8 Diarrea	3,7%	Crampi	3,7%
9 Mialgia	3,7%	Edema periorbitale	3,7%
10 Nausea	3,7%	Congiuntivite	3,7%
11 Cancro dell'uretere	1,9%	Reflusso gastroesofageo	3,4%
12 Capogiro	1,9%	Nausea	3,1%
13 Carcinoma a cellule di transizione della vescica	1,9%	Infiammazione articolazioni	3,1%
14 Carcinoma spinocellulare	1,9%	Ansia	3,1%
15 Colite ulcerativa	1,9%	Insonnia	3,1%
16 Dolore muscoloscheletrico	1,9%	Lacrimazione	2,7%
17 Dolore toracico	1,9%	Secchezza oculare	2,4%
18 Eczema	1,9%	Mal di testa	2,4%
19 Edema	1,9%	Eruzioni cutanee	2,4%
20 Edema della faccia	1,9%	Gastrite	2,4%
21 Edema periferico	1,9%	Dolori addominali	2,0%
22 Ematuria	1,9%	Visione offuscata	1,7%
23 Epatotossicità	1,9%	Dispnea	1,7%
24 Eruzione cutanea	1,9%	Eccessiva sudorazione	1,4%
25 Fotofobia	1,9%	Capogiro	1,0%
26 Iperidrosi	1,9%	Tosse	1,0%
27 Ittero epatocellulare	1,9%	Dolore toracico	1,0%
28 Lacrimazione aumentata	1,9%	Stipsi	1,0%
29 Leucemia mieloide cronica	1,9%	Colite	1,0%
30 Malessere	1,9%	Dolore muscolare	0,7%
31 Metrorragia	1,9%	Alterazioni del gusto	0,7%
32 Mielofibrosi	1,9%	Dermatite	0,7%
33 Neutropenia	1,9%	Febbre	0,7%
34 Pemfigoide	1,9%	Secchezza cutanea	0,3%
35 Prurito	1,9%	Secchezza mucosa orale	0,3%
36 Sincope	1,9%	Aumento dell'appetito	0,3%
37 Stomatite	1,9%	Calo della vista	0,3%
38 Vomito	1,9%	Vomito	0,3%
39		Emorragie	0,3%
40		Aumento della minzione	0,3%

versamento pleurico è un evento avverso grave e pertanto prontamente segnalato dai sanitari. Invece, attraverso il questionario sono emersi per lo più eventi avversi non gravi. Occorre anche precisare che è stato raccolto un numero esiguo di questionari con eventi avversi da dasatinib. Infine, per quanto riguarda nilotinib, l'analisi dei *Preferred Terms* vede ai primi posti ADR quali stanchezza, affaticamento, eruzioni cutanee, vs prurito, artralgia e cefalea da FARMAREL (**Tabella 8**).

L'analisi per SOC vede invece ai primi posti le patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione, le patologie gastrointestinali, le patologie della cute e del tessuto sottocutaneo, per quanto riguarda il questionario vs le patologie della cute, dell'apparato riproduttivo e della mammella e le patologie gastrointestinali (**Tabella 9**).

Segnalazioni inserite, tramite FARMAREL, nel periodo ottobre 2011-settembre 2012, nei tre ospedali di Niguarda, San Raffaele, Busto Arsizio

Le segnalazioni di ADR inserite tramite il progetto FARMAREL nei tre ospedali che hanno preso parte al progetto sul questionario nel periodo ottobre 2011 - settembre

Tabella 5 Confronto tra FARMAREL e il questionario per i *System Organ Class* delle ADR da imatinib

SOC FARMAREL	%	SOC questionario	%
1 Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	20,4%	Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	20,7%
2 Patologie gastrointestinali	13,0%	Patologie gastrointestinali	18,6%
3 Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	13,0%	Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	15,6%
4 Esami diagnostici	11,1%	Patologie dell'occhio	14,6%
5 Disturbi del metabolismo e della nutrizione	9,3%	Disturbi del metabolismo e della nutrizione	12,2%
6 Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	9,3%	Disturbi psichiatrici	6,1%
7 Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	5,6%	Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	4,7%
8 Patologie dell'occhio	5,6%	Patologie del sistema nervoso	4,1%
9 Patologie del sistema nervoso	3,7%	Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	2,7%
10 Patologie epatobiliari	3,7%	Patologie vascolari	0,3%
11 Patologie del sistema emolinfopoietico	1,9%	Patologie renali e urinarie	0,3%
12 Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	1,9%		
13 Patologie renali e urinarie	1,9%		

Tabella 6 Confronto tra FARMAREL e questionario per i *Preferred Terms* delle ADR da dasatinib

PT FARMAREL	%	PT questionario	%
1 Versamento della pleura	33,3%	Affaticamento	12,5%
2 Neutropenia	7,7%	Stanchezza	12,5%
3 Polmonite	7,7%	Dolori articolari	12,5%
4 Edema	5,1%	Lacrimazione	12,5%
5 Astenia	2,6%	Dispnea	12,5%
6 Colite	2,6%	Eruzioni cutanee	12,5%
7 Danno renale	2,6%	Dermatite	12,5%
8 Diarrea	2,6%	Colite	12,5%
9 Dispnea da sforzo	2,6%		
10 Edema gravitazionale	2,6%		
11 Esantema papulare	2,6%		
12 Incremento del DNA dell'epatite B	2,6%		
13 Infarto miocardico acuto	2,6%		
14 Infezione di ferita da Pseudomonas	2,6%		
15 Insufficienza cardiaca	2,6%		
16 Iperpiressia	2,6%		
17 Iperensione polmonare	2,6%		
18 Massa della faringe	2,6%		
19 Stomatite	2,6%		
20 Transaminasi aumentate	2,6%		
21 Trombocitopenia	2,6%		
22 Vertigine	2,6%		

2012 sono state solamente tre (**Tabella 10**); tuttavia il progetto è stato interrotto per un anno per problemi di finanziamenti e a settembre 2012 era ripartito da appena quattro mesi. Inoltre era stato cambiato anche l'applicativo in cui inserire le segnalazioni, il che ha fortemente rallentato la ripresa dei lavori.

Contributo del progetto FARMAREL al database dell'AIFA

La banca dati AIFA (Rete Nazionale di Farmacovigilanza, RNF), nel periodo ottobre 2011 - settembre 2012, escludendo i dati provenienti dalla letteratura, ha registrato ben 26 segnalazioni da imatinib, 83 segnalazioni da dasatinib e 46 segnalazioni da

Tabella 7 Confronto tra FARMAREL e questionario per i *System Organ Class* delle ADR da dasatinib

SOC FARMAREL	%	SOC questionario	%
1 Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	48,7%	Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	25,0%
2 Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	12,8%	Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	25,0%
3 Patologie del sistema emolinfopoietico	10,3%	Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	12,5%
4 Patologie gastrointestinali	7,7%	Patologie dell'occhio	12,5%
5 Esami diagnostici	5,1%	Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	12,5%
6 Patologie cardiache	5,1%	Patologie gastrointestinali	12,5%
7 Infezioni ed infestazioni	2,6%		
8 Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	2,6%		
9 Patologie dell'orecchio e del labirinto	2,6%		
10 Patologie renali e urinarie	2,6%		

Tabella 8 Confronto tra FARMAREL e questionario per i *Preferred Terms* delle ADR da nilotinib

PT FARMAREL	%	PT questionario	%
1 Prurito	12,5%	Stanchezza	8,5%
2 Artralgia	6,3%	Affaticamento	7,0%
3 Cefalea	6,3%	Eruzioni cutanee	7,0%
4 Costipazione	6,3%	Dolori articolari	5,6%
5 Depressione	6,3%	Aumento di peso	5,6%
6 Dermatite	6,3%	Stipsi	5,6%
7 Diabete mellito	6,3%	Diarrea	4,2%
8 Dolore mammario	6,3%	Infiammazione articolazioni	4,2%
9 Eritema	6,3%	Secchezza oculare	4,2%
10 Eruzione cutanea generalizzata	6,3%	Capogiro	4,2%
11 Ginecomastia	6,3%	Febbre	4,2%
12 Iperbilirubinemia	6,3%	Dolori addominali	2,8%
13 Leucemia mieloide cronica	6,3%	Ritenzione idrica	2,8%
14 Malattia occlusiva di arteria periferica	6,3%	Gonfiore gambe	2,8%
15 Pancreatite	6,3%	Mal di testa	2,8%
16		Ansia	2,8%
17		Alterazioni del gusto	2,8%
18		Eccessiva sudorazione	2,8%
19		Colite	2,8%
20		Perdita di peli	1,4%
21		Secchezza delle fauci	1,4%
22		Prurito cutaneo	1,4%
23		Nausea	1,4%
24		Edema periorbitale	1,4%
25		Visione offuscata	1,4%
26		Lacrimazione	1,4%
27		Insonnia	1,4%
28		Dermatite	1,4%
29		Gastrite	1,4%
30		Infezioni	1,4%
31		Reflusso gastroesofageo	1,4%

nilotinib. La Regione Lombardia è stata la prima regione in Italia a segnalare reazioni avverse da imatinib, dasatinib e nilotinib nella RNF: oltre il 50% di tutte le segnalazioni da imatinib pervenute all'AIFA, nel periodo ottobre 2011-settembre 2012 proviene dalla Regione Lombardia e il 38,5% dalle strutture sanitarie lombarde coinvolte nel progetto FARMAREL (**Tabella 11**).

Tabella 9 Confronto tra FARMAREL e questionario per i *System Organ Class* delle ADR da nilotinib

	SOC FARMAREL	%	SOC questionario	%
1	Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	31,3%	Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	22,5%
2	Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	12,5%	Patologie gastrointestinali	21,1%
3	Patologie gastrointestinali	12,5%	Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	14,1%
4	Disturbi del metabolismo e della nutrizione	6,3%	Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	9,9%
5	Disturbi psichiatrici	6,3%	Patologie del sistema nervoso	9,9%
6	Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	6,3%	Patologie dell'occhio	8,5%
7	Patologie del sistema nervoso	6,3%	Disturbi del metabolismo e della nutrizione	8,5%
8	Patologie epatobiliari	6,3%	Disturbi psichiatrici	4,2%
9	Patologie vascolari	6,3%	Infezioni ed infestazioni	1,4%
10	Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	6,3%		

Tabella 10 Schede di segnalazione inserite dai centri (Niguarda e San Raffaele) nel periodo ottobre 2011-settembre 2012 e che hanno anche partecipato al progetto sul questionario

Centro	Data reazione	Età	Sesso	Gravità	Esito	Farmaco	PT_name	SOC_name	Evitabilità
San Raffaele	16-giu-2011	35	M	Nessuna	Reazione invariata o peggiorata	Imatinib	Iperidrosi	Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	no
San Raffaele	24-feb-2012	57	M	Nessuna	Risoluzione completa ADR	Dasatinib	Edema Versamento della pleura Edema gravitazionale	Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	si
Niguarda	20-dic-2011	60	M	Ospedalizzazione o prolungamento ospedaliero	Miglioramento	Imatinib	Cancro antigene 19-9 aumentato Lipasi aumentata Amilasi ematica aumentata	Esami diagnostici	non so

Tabella 11 Segnalazioni AIFA, segnalazioni FARMAREL e segnalazioni Lombardia per farmaco nel periodo ottobre 2011- settembre 2012.

Farmaco	Segnalazioni AIFA	Segnalazioni Lombardia	% Segnalazioni Lombardia	Segnalazioni FARMAREL	% Segnalazioni FARMAREL
Dasatinib	83	25	30,1%	12	14,5%
Imatinib	26	14	53,8%	10	38,5%
Nilotinib	46	14	30,4%	14	30,4%

Discussione

Dall'analisi dei dati si evidenzia che in entrambi i progetti (FARMAREL e questionario) sono numericamente maggiori le segnalazioni da imatinib, evidenza che deriva da una prevalenza d'uso più alta rispetto agli altri due farmaci, essendo questa molecola di prima scelta nel trattamento della LMC, e non da una sua maggiore tossicità.

Il 4% delle ADR riportate in FARMAREL sono state ritenute dai segnalatori evitabili quindi prevenibili da parte dei sanitari. Il 32% delle ADR erano gravi; il 92% delle segnalazioni da dasatinib riportano l'ospedalizzazione o il prolungamento del ricovero. Secondo il giudizio dei pazienti, così come emerge dall'analisi dei questionari, il 100% delle ADR da dasatinib e nilotinib non erano gravi, mentre solo una piccolissima percentuale di ADR da imatinib sono state ritenute gravi dai pazienti stessi. Sempre dai questionari emerge che le ADR da imatinib si sono presentate maggiormente nel sesso femminile, quelle da nilotinib nel sesso maschile, mentre per il dasatinib non è stata

possibile una valutazione, poiché a compilare il questionario sono stati soli uomini. Le ADR da imatinib e dasatinib aumentano con l'aumentare dell'età del paziente, crescendo dai sessanta anni in su. Il questionario mostra un'alta permanenza dei pazienti in terapia nonostante gli eventi avversi ad essa correlati (ad esempio solo l'11,3% dei pazienti che hanno presentato un'ADR da imatinib sono stati costretti a sospendere il farmaco). Emerge inoltre che il punto di riferimento per più della metà dei pazienti è l'ematologo, e che solo in una minoranza dei casi il paziente, a causa dell'ADR, si è autosospeso il farmaco o comunque ha ne modificato autonomamente il dosaggio. In più della metà dei casi i pazienti che hanno dichiarato l'evento avverso hanno fatto ricorso a un ulteriore farmaco per correggere la sintomatologia (cascata prescrittiva), il che determina un disagio e in molti casi anche un costo aggiuntivo per il Sistema Sanitario Nazionale. Ad esempio, il prurito da nilotinib, frequente nelle prime settimane di terapia, può richiedere antistaminici e brevi cicli di steroidi (prednisone 20-25 mg/die per 3-4 giorni, poi interrotto a scalare), gli eventi avversi gastrointestinali antiemetici e antidiarroici (loperamide) e la ritenzione idrica l'uso di diuretici. Nausea e vomito, comunemente associati all'uso di imatinib, sono dovuti all'irritazione locale provocata dal farmaco e possono essere controllati assumendo imatinib con il cibo [13]. Se necessario, la nausea può essere ben controllata con farmaci anti-nausea (es. proclorperazina). La diarrea può scaturire da un'irritazione locale del tratto intestinale poiché i TKI sono largamente escreti con le feci, o può essere dovuta ad inibizione delle tirosin-chinasi nelle cellule che regolano la motilità intestinale. Farmaci antidiarroici possono fornire sollievo ai pazienti sintomatici. Un'altra importante evidenza riguarda i farmaci concomitanti, assunti dalla metà dei pazienti coinvolti nelle ADR; potrebbe essere quindi interessante approfondire questo aspetto per capire se alla base delle ADR verificatesi possa esserci una interazione farmacologica.

Dalla valutazione comparativa tra i questionari e FARMAREL sono emersi altri elementi molto importanti. Le ADR che maggiormente hanno influenzato negativamente lo stile di vita e l'attività lavorativa riguardano per lo più l'imatinib. Al primo posto dei PT riportati in FARMAREL vi è il versamento della pleura (33,3%), che è un evento avverso grave e pertanto prontamente segnalato dal personale sanitario. Nell'elaborazione dei questionari troviamo il SOC patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche soltanto al quinto posto. Analizzando i SOC nei questionari per imatinib troviamo al terzo posto le patologie del sistema muscoloscheletrico e quindi i crampi e i dolori muscolari, eventi ben conosciuti e frequenti, ma che gli ematologi segnalano scarsamente. Per il nilotinib, l'analisi dei SOC provenienti dal questionario posiziona le patologie della cute con una percentuale del 14,1% solo al terzo posto, le patologie gastrointestinali al secondo (21,1%) e le patologie sistemiche al primo (22,5%); al contrario in FARMAREL, le patologie della cute sono al primo posto. Ciò è probabilmente dovuto al fatto che molti dei PT che rientrano in questo SOC sono riferiti ad ADR che si verificano all'inizio della terapia; inoltre nilotinib è da poco presente in commercio e vi è una maggiore attenzione sulla sua sicurezza che ha portato a segnalare maggiormente questa tipologia di evento. Per il dasatinib le analisi rivelano risultati alquanto contrastanti tra database FARMAREL e questionario, ma ciò deriva dal fatto che solo due pazienti hanno segnalato un'ADR per questo farmaco.

Confrontando numericamente le segnalazioni ottenute attraverso il questionario con quelle provenienti dai tre ospedali coinvolti registrate in FARMAREL, nel periodo ottobre 2011 - settembre 2012, si nota che solo tre casi tra tutti quelli riportati dai pazienti erano già stati segnalati dai professionisti sanitari. Emerge quindi un'importante evidenza di sottosegnalazione degli eventi avversi da imatinib, dasatinib e nilotinib; da sottolineare che gli ultimi due farmaci sono tutt'ora presenti nella lista di monitoraggio intensivo dell'AIFA.

Nonostante nella regione Lombardia sia stato promosso il progetto di farmacovigilanza attiva FARMAREL, molte segnalazioni che potrebbero essere inserite nella RNF in realtà non vengono riportate. La spiegazione più probabile è che i sanitari tendono a segnalare per lo più quelle reazioni avverse gravi che mettono a repentaglio la vita del paziente, che ne provocano l'ospedalizzazione o la sospensione della terapia, tralasciando quelle meno gravi, che d'altra parte sono percepite dai pazienti perché ne influ-

enzano negativamente la qualità di vita. Eppure se si analizzano i dati AIFA, scaturisce che una buona percentuale delle segnalazioni che confluiscono nella rete provengono proprio dal progetto FARMAREL, che quindi senz'altro ha contribuito in maniera decisiva all'incremento delle segnalazioni lombarde e italiane.

Con la nuova normativa, entrata in vigore nell'estate 2012, si è tenuti a segnalare anche gli eventi avversi non gravi e quindi la discordanza tra i risultati del progetto e quelli del questionario potrebbe ridursi in futuro. In ogni caso rimane molto lavoro da fare nell'attività di reporting, anche a prescindere dagli adempimenti normativi, per arrivare a una stima più realistica della frequenza con cui queste ADR si manifestano. Inoltre, tutte le informazioni che emergeranno dalla segnalazione potranno contribuire all'aggiornamento dell'RCP (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto) di ciascun farmaco.

Conclusioni

Da questo studio emerge una importante sottosegnalazione. Le cause sono molteplici, dalla mancanza di tempo, alla scarsa conoscenza della legge. Uno degli ostacoli più forti alla segnalazione è l'atteggiamento di diversi ematologi di prendere in considerazione gli eventi avversi come "inevitabili effetti" di trattamenti salva-vita e di conseguenza "inutili a riferire". Tuttavia, per ottenere una valutazione più completa circa il profilo di rischio/beneficio di un farmaco è necessario "segnalare".

L'esperienza del progetto FARMAREL è stata senz'altro positiva, perché in Lombardia ha portato ad un aumento delle segnalazioni, anche se il loro numero rimane basso quando confrontato con gli eventi che quotidianamente si verificano e che vengono correttamente riportate dai pazienti ai medici, anche se poi quest'ultimi non trasferiscono l'informazione all'AIFA tramite la rete.

Bibliografia

- [1] Cortes J, Kantarjian H. Advanced-phase chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol.* 2003; 40:79-86.
- [2] Kantarjian HM, Talpaz M, Giles F, et al. New insights into the pathophysiology of chronic myeloid leukemia and imatinib resistance. *Ann Intern Med.* 2006; 145:913-923.
- [3] Group CMLTC. Interferon alfa versus chemotherapy for chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of seven randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89:1616-1620
- [4] Guilhot F, Druker B, Larson RA, et al. High rates of durable response are achieved with imatinib after treatment with interferon alpha plus cytarabine: results from the International Randomized Study of Interferon and ST1571 (IRIS) trial. *Haematologica* 2009; 94:1669-75
- [5] Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007; 109; 2303-9.
- [6] Cortes J, Rousselot P, Kim DW, et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib resistant or intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood.* 2007; 109:3207-3213.
- [7] Pinilla-Ibarz J, Cortes J, Mauro MJ. Intolerance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: definitions and clinical implications. *Cancer.* 2011; 117:688-97.
- [8] O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348:994-1004.
- [9] www.cifav.it/res/download/schedepdf/54_rcp.pdf (pag 14; 15; 10)
- [10] O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003;348:994-1004.
- [11] Il *comunicato* Bristol-Myers Squibb consultabile all'indirizzo: <http://news.bms.com/press-release/rd-news/fda-approves-us-product-labeling-update-sprycel-dasatinib-include-three-year-f&t=635079203029933788>
- [12] Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia.* 2012; 26:2197-203.
- [13] Deininger MW, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. Practical management of patient with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol.* 2003; 21:1637-47.