



# Vigilance-News

Edizione 30 – Maggio 2023

## Abbonarsi alla newsletter

Abbonatevi a Swissmedic Vigilance-News e registratevi alla newsletter Sicurezza dei medicinali!

Riceverete costantemente per e-mail nuove informazioni in materia di farmacovigilanza (Health-care Professional Communication) e controllo del mercato (richiami di lotti, Out-of-Stock):

[www.swissmedic.ch/newsletter-it](http://www.swissmedic.ch/newsletter-it)



Scansionate il codice QR e connettetevi con Swissmedic sui social media!

## Conoscete il magazine «Visible» di Swissmedic?

«Visible» viene pubblicato due volte all'anno e affronta temi relativi alle molteplici attività di Swissmedic. Abbonatevi ora gratuitamente!

<https://www.swissmedic.ch/chi-siamo-pubblicazioni-visible>

## Impressum

### Team di redazione

Thomas Stammschulte, Eva Eyal, Helena Bill

### Autori

Tugce Akyüz, Julia Engels, Eva Eyal,  
Max Mendez Lopez, Irene Scholz,  
Thomas Schwartz, Thomas Stammschulte,  
Valeriu Toma, Oliver Wildner

### Centri regionali di farmacovigilanza

CRFV di Ginevra: Kuntheavy-Roseline Ing Lorenzini,  
Maja Ratajczak Enselme, Caroline Samer

CRFV di Losanna: François Girardin, David Haefliger,  
Jérémy Tachet

CRFV del Ticino: Francesca Bedussi, Alessandro Ceschi,  
Laura Müller, Roberta Nosedà

### Layout e composizione

Swissmedic, divisione Comunicazione

Ringraziamo tutti i colleghi e le colleghe che hanno contribuito alla creazione di questa edizione di Swissmedic Vigilance-News.

## In questa edizione

### 4 Editoriale

### 5 Sicurezza dei medicinali e case reports

- 5 Analisi degli esiti correlati alla gravidanza per gli inibitori dei checkpoint immunitari in VigiBase®
- 10 Ibrutinib e venetoclax associati a leucoencefalopatia multifocale progressiva
- 13 Sicurezza del remdesivir in presenza di miastenia gravis: l'esperienza di un ospedale universitario
- 16 Inibitori delle JAK: necessità di individualizzazione del dosaggio?
- 20 Rischio aumentato di infezioni gravi, eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), neoplasie maligne, trombosi e mortalità per tutte le cause con gli inibitori delle Janus chinasi (JAKi) per le malattie infiammatorie croniche
- 26 Miocardite e pericardite dopo la vaccinazione anti-COVID-19 nei pazienti anziani: valutazione di Swissmedic delle notifiche ricevute
- 28 Notifiche di sospetti effetti indesiderati dopo la vaccinazione con un vaccino bivalente anti-COVID-19
- 29 Notifiche di sospetti effetti indesiderati dopo la vaccinazione contro il vaiolo delle scimmie in Svizzera

### 32 Sistema di emovigilanza svizzero

- 32 Errori di trasfusione (IBCT) e near miss

### 36 Informazioni sul sito web di Swissmedic

- 36 Farmacovigilanza al centro dell'attenzione
- 36 Effetti indesiderati dei vaccini anti-COVID-19 in Svizzera
- 37 Healthcare Professional Communication
- 38 Comunicazioni di carattere generale

## Contatto

Si prega di inviare suggerimenti e feedback su questo numero di Swissmedic Vigilance-News a:  
[news.vigilance@swissmedic.ch](mailto:news.vigilance@swissmedic.ch).

## Editoriale

Cara lettrice, caro lettore,

nell'ambito della sicurezza dei medicinali è essenziale reagire alle nuove conoscenze scientifiche e alle tendenze in materia di farmacovigilanza. Di estrema attualità è la discussione sugli inibitori delle Janus chinasi (JAKi), in relazione ai quali è stato rilevato un aumento del rischio di infezioni gravi, eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), neoplasie maligne, trombosi e mortalità per tutte le cause. Un articolo di questa edizione si occupa delle misure per la minimizzazione del rischio nonché della comunicazione dei rischi dei JAKi da parte della FDA statunitense, dell'EMA e di Swissmedic, mentre un secondo contributo tratta la relazione dose-effetto dei JAKi.

I nuovi dati sul profilo di rischio di un medicamento possono essere raccolti e valutati analizzando le notifiche spontanee di casi. In un articolo viene illustrata la possibile correlazione tra ibrutinib o venetoclax e la leucoencefalopatia multifocale progressiva. Un altro contributo descrive l'esperienza di un ospedale universitario nell'uso del remdesivir nella miastenia gravis.

Le conoscenze attuali sono di particolare importanza per i gruppi esposti, p. es. le donne in gravidanza. Sono state valutate le notifiche spontanee concernenti l'esposizione agli inibitori dei checkpoint immunitari durante il periodo perinatale nonché la possibile comparsa di esiti correlati alla gravidanza.

Per quanto riguarda i vaccini, gli eventi avversi dopo la vaccinazione, i cosiddetti AEFI («Adverse Events Following Immunization»), continuano ad essere monitorati anche dopo le grandi campagne di vaccinazione contro il COVID-19. Swissmedic ha valutato le notifiche di miocardite e pericardite dopo la vaccinazione anti-COVID-19 nelle/nei pazienti anziane/i nonché le notifiche di sospetti effetti indesiderati dopo la vaccinazione con un vaccino bivalente anti-COVID-19. Al centro di un articolo sono anche le notifiche di AEFI dopo la vaccinazione contro il vaiolo delle scimmie in Svizzera.

Nell'emovigilanza vengono notificati e analizzati sia gli errori di trasfusione («Incorrect Blood Component Transfused», IBCT) sia gli errori rilevati ancora prima della trasfusione (errori di trasfusione evitati o «near miss»), al fine di aumentare la sicurezza delle trasfusioni. Questa procedura viene descritta nella seconda parte della nostra serie dedicata all'emovigilanza.

Al fine di continuare a ottenere informazioni aggiornate sulla sicurezza dei medicinali, invitiamo a presentare a Swissmedic notifiche di effetti indesiderati dei medicinali (EI) e di AEFI o di eventi indesiderati attinenti all'emovigilanza. Tutte le informazioni sull'inserimento delle notifiche sono disponibili sul sito [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

Con la presente 30ª edizione di Swissmedic Vigilance-News abbiamo inoltre deciso di aggiornare il layout secondo criteri più attuali.

Ai nostri cari lettori e lettrici auguriamo una buona consultazione con il nostro «relaunch».

### **Eva Eyal**

Farmacista e redattrice di  
Swissmedic Vigilance-News

Divisione Sicurezza dei medicinali, Swissmedic

## Sicurezza dei medicinali e case reports

### Analisi degli esiti correlati alla gravidanza per gli inibitori dei checkpoint immunitari in VigiBase®

Dott.ssa Roberta Nosedà, PhD; Laura Müller, MSc; Dott.ssa Francesca Bedussi, MD; Prof. Alessandro Ceschi, MD, MSc

Reparto di farmacologia e tossicologia clinica,

Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Italiana, Ente Ospedaliero Cantonale, Lugano, Svizzera

#### Introduzione

I checkpoint immunitari sono coinvolti nel mantenimento della tolleranza immunitaria materna verso il feto in via di sviluppo (1, 2). Pertanto, il blocco dei checkpoint immunitari costituiti dalla proteina 1 della morte cellulare programmata (PD-1), dai suoi ligandi (ligandi 1 e 2 della morte cellulare programmata: PD-L1 e PD-L2) e dalla proteina 4 associata ai linfociti T citotossici (CTLA-4) potrebbe provocare una risposta immunitaria contro il feto (3). Gli studi preclinici hanno dimostrato che l'uso di inibitori dei checkpoint immunitari (ICI, dall'inglese immune checkpoint inhibitors) in gravidanza aumenta il rischio di morte fetale (4). Di conseguenza, gli ICI non sono raccomandati nelle donne in gravidanza e in quelle in età fertile (se non usano metodi contraccettivi efficaci) (5). Tuttavia, sono stati descritti alcuni casi clinici di esposizione a ICI prima, durante o dopo il concepimento, per i quali sono stati riportati esiti fetali favorevoli, senza anomalie dello sviluppo (6–17).

Viste le problematiche e i limiti intrinseci della ricerca sulla gravidanza, comprese le questioni etiche relative all'inclusione negli studi clinici, i sistemi di segnalazione spontanea su larga scala rappresentano una fonte privilegiata di *real-world data* (dati del mondo reale) per valutare la sicurezza dei medicinali in gravidanza.

Per ottenere ulteriori informazioni sulla sicurezza degli ICI in gravidanza, Nosedà R et al. (18) hanno interrogato VigiBase®, la banca dati di farmacovigilanza globale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e hanno descritto, ad oggi, la più grande serie di rapporti di sicurezza spontanei provenienti dalla pratica clinica, riferiti all'esposizione agli ICI durante il periodo peri-gravidanza

e alla possibile insorgenza di esiti correlati alla gravidanza.

#### Metodi

Questo studio ha utilizzato l'analisi di disproporzionalità unitamente a una valutazione caso per caso, analizzando i rapporti di sicurezza deduplicati raccolti nella banca dati VigiBase® dai suoi inizi fino al 30 aprile 2022. Questo disegno complementare è stato utilizzato per fornire una prospettiva esaustiva in materia di farmacovigilanza. I medicinali di interesse erano ICI segnalati come sospetti e selezionati come principi attivi tra ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, cemiplimab e dostarlimab. Gli eventi di interesse sono stati gli esiti correlati alla gravidanza, filtrati utilizzando il quesito standardizzato «Condizioni di gravidanza e neonatali» disponibile attraverso il Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®), su cui si basa VigiBase®. Dopo la selezione, i rapporti di sicurezza sono stati rivisti manualmente per accertare l'esposizione a ICI durante il periodo peri-gravidanza e/o la segnalazione di esiti specifici della gravidanza. I rapporti di sicurezza inclusi nella coorte di studio sono stati descritti in termini di caratteristiche demografiche e cliniche. Gli esiti correlati alla gravidanza sono stati classificati in materni e fetali/neonatali. Per rilevare potenziali segnali di sicurezza, sono state eseguite analisi di disproporzionalità (grezze e sul sottogruppo di rapporti di sicurezza riguardanti donne di 20-44 anni di età, in base alle caratteristiche della coorte di studio) per gli esiti correlati alla gravidanza riportati in almeno cinque dei rapporti di sicurezza inclusi. L'odds ratio di segnalazione (ROR: *reporting odds ratio*) è stato calcolato e con-

siderato significativo quando il limite inferiore del suo intervallo di confidenza (IC) al 95 % era > 1. Tre gruppi di rapporti di sicurezza sono stati utilizzati come confronto: (i) l'intera banca dati, (ii) solo i rapporti di sicurezza che sospettano agenti antineoplastici diversi dagli ICI per controllare il confondimento da indicazione e (iii) solo i rapporti di sicurezza che sospettano agenti antineoplastici diversi dagli ICI e che sono stati presentati dopo il 2011 (quando l'ipilimumab, il primo della classe degli ICI, ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio dalla *Food and Drug Administration* statunitense).

## Risultati

Fino al 30 aprile 2022 sono stati inclusi nella coorte di studio 103 dei 123 289 rapporti di sicurezza con ICI come farmaci sospetti. 65 (63,1 %) rapporti di sicurezza provenivano dagli Stati Uniti, 2 (1,9 %

**Tabella 1:** Esiti correlati alla gravidanza riportati per gli inibitori dei checkpoint immunitari in *Vigi-Base*® fino al 30 aprile 2022.

Pregnancy-related outcomes	n (%), N=56
<b>Maternal outcomes</b>	
<i>Specific pregnancy complications</i>	
Pre-eclampsia	1 (1.8)
HELLP syndrome	1 (1.8)
Placental disorder	1 (1.8)
Placental infarction	1 (1.8)
<i>More general outcomes</i>	
Diarrhoea	3 (5.4)
Nausea	2 (3.6)
Fatigue	2 (3.6)
Abdominal pain	2 (3.6)
Pruritus	2 (3.6)
Chest pain	2 (3.6)
Diabetes mellitus	1 (1.8)
Hypophysitis	1 (1.8)
Arthralgia	1 (1.8)
Hypophagia	1 (1.8)

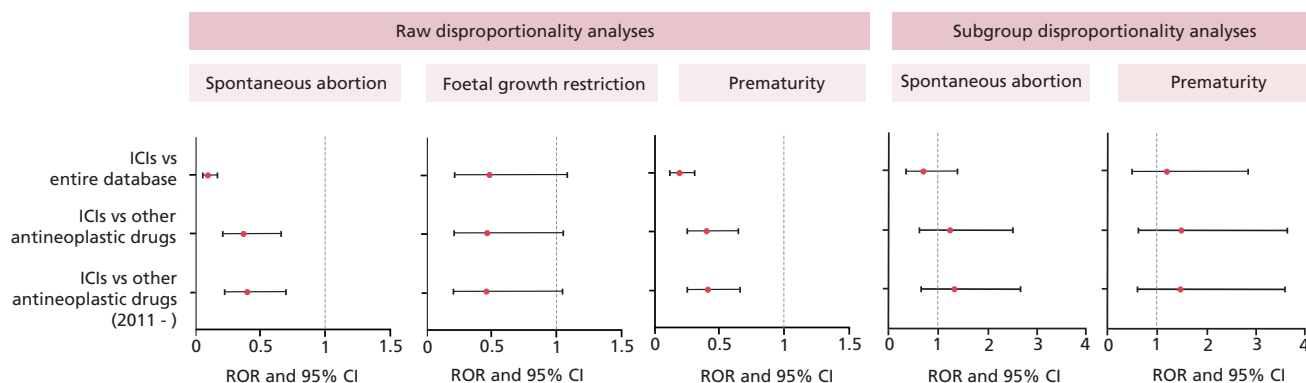
Starvation	1 (1.8)
Ketoacidosis	1 (1.8)
Urinary tract infection	1 (1.8)
Neutropenia	1 (1.8)
Lung disorder	1 (1.8)
Iron deficiency anaemia	1 (1.8)
Antiphospholipid syndrome	1 (1.8)
Abdominal distension	1 (1.8)
Autoimmune disorder	1 (1.8)
Anxiety	1 (1.8)
Cardiac disorder	1 (1.8)
Tri-iodothyronine increased	1 (1.8)
Insomnia	1 (1.8)
Dyspnoea	1 (1.8)

## Foetal / neonatal outcomes

Normal newborn	4 (7.1)
Live birth	1 (1.8)
Foetal death	1 (1.8)
Stillbirth	1 (1.8)
Spontaneous abortion	12 (21.4)
Abortion induced	7 (12.5)
Spontaneous abortion incomplete	1 (1.8)
Foetal growth restriction	6 (10.7)
Foetal distress syndrome	1 (1.8)
Small for gestational age	1 (1.8)
Umbilical cord compression	1 (1.8)
Prematurity	18 (32.1)
Neonatal respiratory distress syndrome	2 (3.6)
Hypoxia	1 (1.8)
Lung disorder	1 (1.8)
C-reactive protein increased	1 (1.8)
White blood cell count increased	1 (1.8)
Retinopathy of prematurity	1 (1.8)
Neonatal intraventricular haemorrhage	1 (1.8)
Motor developmental delay	1 (1.8)
Neonatal type 1 diabetes mellitus	1 (1.8)
<b>Birth defects</b>	
Congenital hand malformation	1 (1.8)
Congenital pulmonary valve disorder	1 (1.8)
Congenital hypothyroidism	1 (1.8)
Hypospadias	1 (1.8)

dalla Svizzera. In 86 (83,5 %) rapporti di sicurezza il segnalatore era un operatore sanitario, mentre in 15 (14,6 %) rapporti era il paziente/consumatore. L'età mediana era di 32 anni (da 20 a 44 anni, n = 45), l'esposizione materna agli ICI si è verificata più frequentemente durante la gravidanza (n = 77, 74,8 %), il target del trattamento con l'ICI era la via

di regolazione di PD-1/PD-L1 nella maggior parte dei rapporti di sicurezza (n = 76, 73,8 %) e il melanoma maligno è stato il tipo di cancro sottostante più comune, interessando 28 (27,2 %) pazienti della coorte di studio.



**Figura 1:** Analisi di disproporzionalità grezza e di sottogruppo (per sesso ed età, donne di 20–44 anni di età) tra gli inibitori dei checkpoint immunitari e l'intera banca dati, altri agenti antineoplastici e altri agenti antineoplastici dal 2011, per il confronto di segnalazioni di aborto spontaneo, restrizione della crescita fetale e prematurità.

I grafici a foresta rappresentano gli odds ratio di segnalazione insieme agli intervalli di confidenza del 95 %

**Abbreviazioni:** ICI = *immune checkpoint inhibitor* (inibitore del checkpoint immunitario); ROR = *reporting odds ratio* (odds ratio di segnalazione); CI = *confidence interval* (intervallo di confidenza).

### Caratterizzazione degli esiti correlati alla gravidanza

Su 103 rapporti di sicurezza, 47 (45,6 %) hanno riportato solo l'esposizione a ICI durante il periodo peri-gravidanza, mentre 56 (54,4 %) hanno riportato anche 104 esiti correlati alla gravidanza (in alcuni rapporti è stato registrato più di un esito). Di questi, 36 erano materni e 68 fetali/neonatali (tabella 1). Complicanze materne specifiche della gravidanza si sono verificate in tre casi e hanno incluso preeclampsia, sindrome HELLP (emolisi, enzimi epatici aumentati e conta delle piastrine bassa) con patologia della placenta e un caso di infarto placentare. Tra 32 esiti materni più generali non sono stati osservati profili di tossicità specifici. Per quanto riguarda gli esiti fetali/neonatali correlati alla gravidanza, cinque rapporti di sicurezza hanno descritto un neonato normale/nato vivo, mentre altri due hanno segnalato eventi fatali. Non sono stati riscontrati schemi di difetti alla nascita maggiori o di effetti indesiderati fetali/neonatali specifici correlati al sistema immunitario.

### Analisi di disproporzionalità

Nelle analisi di disproporzionalità grezze per l'aborto spontaneo, la restrizione della crescita fetale e la prematurità non sono stati osservati segnali di disproporzionalità con gli ICI per nessuno dei tre gruppi di confronto predefiniti (figura 1). Nelle analisi di disproporzionalità di sottogruppo nelle donne di 20–44 anni di età non sono stati rilevati segnali di disproporzionalità per l'aborto spontaneo o la prematurità, indipendentemente dal gruppo di confronto utilizzato (figura 1).

### Discussione

Questo studio di farmacovigilanza condotto in VigiBase® ha fornito finora la più grande serie di casi con riferimento all'esposizione a ICI durante il periodo peri-gravidanza e alla segnalazione di esiti correlati alla gravidanza. Analogamente a singoli casi clinici precedentemente pubblicati (6–17), non sono stati rilevati profili specifici di tossicità

materna, fetale o neonatale. Per gli ICI non è stato rilevato alcun segnale di disproporzionalità per l'aborto spontaneo, la restrizione della crescita fetale o la prematurità.

Va notato che la maggior parte dei rapporti di sicurezza inclusi nel presente studio proveniva da operatori sanitari, il che indica una crescente consapevolezza dei potenziali effetti negativi dell'uso di ICI nelle donne in gravidanza o in età fertile. Inoltre, poco meno della metà dei rapporti di sicurezza riguardava l'esposizione a ICI durante il periodo peri-gravidanza senza menzionare alcun tipo di esiti correlati alla gravidanza. Questa osservazione potrebbe ulteriormente supportare il fatto che tra gli operatori sanitari la scelta di usare ICI durante il periodo peri-gravidanza rimane dubbia e li spinge a segnalare spontaneamente il loro uso off-label, anche in assenza di complicanze della gravidanza.

L'uso di VigiBase® come fonte di dati ha consentito di identificare e descrivere 56 pazienti che hanno riportato un totale di 104 esiti correlati alla gravidanza, un numero molto maggiore rispetto a quello dei casi clinici pubblicati fino ad oggi relativamente all'esposizione a ICI in gravidanza (6–17). Nonostante la mancanza di dettagli clinici importanti per la caratterizzazione completa della tossicità degli ICI in gravidanza, VigiBase® raccoglie un elevato numero di rapporti di sicurezza che possono essere sfruttati per l'estrazione di dati. Di recente stanno in effetti aumentando gli studi di farmacovigilanza che utilizzano anche dati di segnalazione spontanea per valutare la sicurezza dei medicinali in gravidanza mediante approcci basati sull'analisi di disproporzionalità. Tuttavia, VigiBase® soffre dei principali inconvenienti dei sistemi di segnalazione spontanea, tra cui la segnalazione eccessiva o insufficiente, informazioni parziali o mancanti, l'impossibilità di inferire con certezza la causalità, la mancanza di informazioni sulle diagnosi differenziali e, per quanto riguarda l'obiettivo di questo studio specifico, la mancanza di informazioni sul follow-up dei bambini.

Considerato il crescente uso di ICI, non ultimo nelle donne in gravidanza e nelle donne in età fertile, è giustificato che medici ed esperti di farmacovigilanza operino una sorveglianza continua dei sistemi di segnalazione spontanea su larga scala. Poiché le

analisi di disproporzionalità si basano sul numero di rapporti di sicurezza raccolti nel sistema di segnalazione spontanea, i risultati di queste analisi sull'esito o gli esiti di interesse correlati alla gravidanza potrebbero cambiare nel tempo, rendendo così estremamente importante la rivalutazione del profilo di sicurezza degli ICI nel periodo peri-gravidanza. Inoltre, sono necessari studi farmacoepidemiologici su diverse fonti di dati dal mondo reale, come i registri delle nascite, per valutare con precisione i tempi esatti dell'esposizione agli ICI durante il periodo peri-gravidanza e per caratterizzare ulteriormente gli esiti rilevanti.



## Riferimenti bibliografici

- (1) Beenen, A.C.; Sauerer, T.; Schaft, N.; Dörrie, J. Beyond Cancer: Regulation and Function of PD-L1 in Health and Immune-Related Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 8599.
- (2) Borgers, J.S.W.; Heimovaara, J.H.; Cardonick, E.; Dierickx, D.; Lambertini, M.; Haanen, J.B.A.G.; Amant, F. Immunotherapy for cancer treatment during pregnancy. *Lancet Oncol.* 2021, 22, e550–e561.
- (3) Zhang, Y.H.; Tian, M.; Tang, M.X.; Liu, Z.Z.; Liao, A.H. Recent Insight into the Role of the PD-1/PD-L1 Pathway in Feto-Maternal Tolerance and Pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2015, 74, 201–208.
- (4) Poulet, F.M.; Wolf, J.J.; Herzyk, D.J.; DeGeorge, J.J. An Evaluation of the impact of PD-1 pathway blockade on reproductive safety of therapeutic PD-1 inhibitors. *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.* 2016, 107, 108–119.
- (5) Electronic Medicine Compendium Searched for Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Cemiplimab, Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab, Dostarlimab. Available online: [www.medicines.org.uk](http://www.medicines.org.uk) (accessed on 6 March 2023).
- (6) Mehta, A.; Kim, K.B.; Minor, D.R. Case Report of a Pregnancy During Ipilimumab Therapy. *J. Glob. Oncol.* 2018, 4, 1–3.
- (7) Burotto, M.; Gormaz, J.G.; Samtani, S.; Valls, N.; Silva, R.; Rojas, C.; Portiño, S.; de la Jara, C. Viable Pregnancy in a patient with metastatic melanoma treated with double checkpoint immunotherapy. *Semin. Oncol.* 2018, 45, 164–169.
- (8) Menzer, C.; Beedgen, B.; Rom, J.; Duffert, C.M.; Volckmar, A.L.; Sedlacek, O.; Richtig, E.; Enk, A.; Jäger, D.; Hassel, J.C. Immunotherapy with ipilimumab plus nivolumab in a stage IV melanoma patient during pregnancy. *Eur. J. Cancer* 2018, 104, 239–242.
- (9) Xu, W.; Moor, R.J.; Walpole, E.T.; Atkinson, V.G. Pregnancy with successful foetal and maternal outcome in a melanoma patient treated with nivolumab in the first trimester: Case report and review of the literature. *Melanoma Res.* 2019, 29, 333–337.
- (10) Bucheit, A.D.; Hardy, J.T.; Szender, J.B.; Glitza Oliva, I.C. Conception and viable twin pregnancy in a patient with metastatic melanoma while treated with CTLA-4 and PD-1 checkpoint inhibition. *Melanoma Res.* 2020, 30, 423–425.
- (11) Haiduk, J.; Ziemer, M. Pregnancy in a patient with metastatic uveal melanoma treated with nivolumab. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2021, 19, 762–765.
- (12) Salehi, I.; Porto, L.; Elser, C.; Singh, J.; Saibil, S.; Maxwell, C. Immune Checkpoint Inhibitor Exposure in Pregnancy: A Scoping Review. *J. Immunother.* 2022, 45, 231–238.
- (13) Anami, Y.; Minami, S.; Kumegawa, A.; Matsukawa, H.; Nishioka, K.; Noguchi, T.; Iwahashi, N.; Mizoguchi, M.; Nanjo, S.; Ota, N.; et al. Malignant melanoma treated with pembrolizumab during pregnancy: A case report and review of the literature. *Mol. Clin. Oncol.* 2021, 15, 242.
- (14) Andrikopoulou, A.; Korakiti, A.M.; Apostolidou, K.; Dimopoulos, M.A.; Zagouri, F. Immune checkpoint inhibitor administration during pregnancy: A case series. *ESMO Open* 2021, 6, 100262.
- (15) Hutson, J.R.; Eastabrook, G.; Garcia-Bournissen, F. Pregnancy outcome after early exposure to nivolumab, a PD-1 checkpoint inhibitor for relapsed Hodgkin's lymphoma. *Clin. Toxicol.* 2022, 60, 535–536.
- (16) Le-Nguyen, A.; Rys, R.N.; Petrogiannis-Haliotis, T.; Johnson, N.A. Successful pregnancy and fetal outcome following previous treatment with pembrolizumab for relapsed Hodgkin's lymphoma. *Cancer Rep.* 2022, 5, e1432.
- (17) Gambichler, T.; Susok, L. Uncomplicated pregnancy and delivery under ongoing nivolumab therapy for metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2022, 32, 131–132.
- (18) Nosedà R, Müller L, Bedussi F, Fusaroli M, Raschi E, Ceschi A. Immune Checkpoint Inhibitors and Pregnancy: Analysis of the VigiBase® Spontaneous Reporting System. *Cancers (Basel)*. 2022 Dec 28;15(1):173. doi: 10.3390/cancers15010173.

## Ibrutinib e venetoclax associati a leucoencefalopatia multifocale progressiva

David Haefliger, MD; Prof. François Girardin, MD, MSc, eMBA

Centro regionale di farmacovigilanza, Dipartimento di farmacologia clinica,  
Ospedale universitario di Losanna (CHUV), Svizzera

### Introduzione

La leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP) è un'infezione opportunistica del sistema nervoso centrale (SNC) causata dal poliomavirus JC (1). La maggior parte dei casi di LMP si verifica in pazienti con infezione concomitante da HIV. Altri fattori di rischio includono neoplasie ematologiche maligne, malattie autoimmuni (p. es. sclerosi multipla, sarcoidosi, artrite reumatoide) o immunosoppressione a seguito di trapianto di organi solidi. Alcuni medicinali sono stati associati all'aumento del rischio di LMP, p. es. gli agenti di deplezione dei linfociti B (rituximab) e gli antagonisti dell'integrina VLA-4 (natalizumab). Per altri medicinali l'associazione con la LMP non è chiaramente dimostrata (1-4). I casi di LMP indotta da medicinali si manifestano per lo più con deficit motori e/o cognitivi, accompagnati da lesioni radiologiche prevalentemente a carico delle regioni frontale e parietale (5). Nei pazienti oncologici la LMP indotta da medicinali insorge in media 14 mesi dopo l'introduzione del medicamento in questione (5). Riferiamo di un paziente che ha sviluppato una LMP probabilmente correlata a ibrutinib e venetoclax nel contesto di una leucemia linfocitica cronica (LLC).

### Caso clinico

Un paziente sulla settantina con LLC diagnosticata nel 2014 è stato considerato in remissione dopo 15 cicli di rituximab e bendamustina (ultima somministrazione nel settembre 2019). A causa di una recidiva ematologica, nel gennaio 2022 è stata avviata la somministrazione di venetoclax (Venclyxto®) 400 mg 1 volta al giorno e ibrutinib (Imbruvica®) 280 mg 1 volta al giorno. Il dosaggio standard di ibrutinib era di 420 mg 1 volta al giorno, ma il paziente ha ricevuto una dose inferiore a causa di

un'interazione farmacologica tra l'ibrutinib e gli inibitori del CYP3A4 (cioè amiodarone e diltiazem per flutter atriale). Altri medicinali prescritti erano apixaban, olmesartan e colecalciferolo/calcio. Nel dicembre 2022 è stata osservata la rapida insorgenza di un deterioramento cognitivo, con perdita di memoria e disfunzione esecutiva. A metà febbraio, il paziente è stato ricoverato per accertamenti riguardanti una sindrome acuta da negligenza spaziale e motoria unilaterale. Parametri vitali al momento del ricovero: pressione arteriosa 140/73 mmHg, frequenza cardiaca 67 bpm, saturazione di O<sub>2</sub> in aria ambiente 95 %, temperatura corporea 36,8 °C. Durante l'esame neurologico il paziente era disorientato, con negligenza spaziale unilaterale destra, ptosi labiale, caduta dell'arto destro e segno di Babinski al piede destro. I test di laboratorio hanno mostrato una funzionalità renale stabile, con un livello di creatinina di 136 µmol/l (N: 62-106 µmol/l) e parametri epatici (comprese le transaminasi) entro i limiti della norma. Un esame emocromocitometrico completo non ha mostrato anomalie a carico dei neutrofili. Per quanto riguarda la conta linfocitaria, sono stati rilevati valori di 8 cellule/mm<sup>3</sup> (N: 80-490 cellule/mm<sup>3</sup>) per i linfociti B, 359 cellule/mm<sup>3</sup> (N: 490-1640 cellule/mm<sup>3</sup>) per i linfociti T CD4+ e 1709 cellule/mm<sup>3</sup> (N: 170-880 cellule/mm<sup>3</sup>) per i linfociti T CD8+. L'esame sierologico per l'HIV era negativo. I risultati della RM cerebrale erano coerenti con le caratteristiche della LMP, mostrando aree periventricolari e sottocorticali multifocali con ipersegnale in T2 predominante nelle regioni fronto-parieto-occipitali bilateralmente. Una rachicentesi ha rivelato un'alta concentrazione di proteine, pari a 707 mg/l (N: 150-460 mg/l), ma il glucosio e i lattati sono rimasti nell'intervallo della norma. All'esame citologico non sono state identi-

ficcate cellule tumorali e la cellularità era normale. L'esame microbiologico del liquido cerebrospinale è risultato positivo per il poliomavirus JC (PCR con 900 copie/ml). La riattivazione del virus JC è stata attribuita all'immunosoppressione associata alla LLC e al trattamento con venetoclax e ibrutinib (la somministrazione di entrambi è stata interrotta). Il decorso della malattia è stato sfavorevole e sono state avviate cure palliative. Il paziente è morto quattro settimane dopo il ricovero.

### Discussione

Il paziente ha sviluppato una LMP nel contesto di una LLC un anno dopo aver iniziato il trattamento con venetoclax e ibrutinib.

Il venetoclax, analogamente al navitoclax, è un inibitore selettivo della proteina antiapoptotica BCL-2 (da *B-Cell Lymphoma*). L'inibizione della proteina BCL-2 comporta l'apoptosi dei mitocondri mediante attivazione delle caspasi, una famiglia di enzimi proteasici che svolgono ruoli essenziali nella morte cellulare programmata. L'effetto immunosoppressivo del venetoclax è in definitiva dovuto alle citopenie prolungate (6). Neutropenia e linfopenia, accompagnate da infezioni delle vie respiratorie e urinarie, sono effetti indesiderati comuni. Tuttavia, le infezioni opportunistiche (come la riattivazione del virus JC) non sono riportate tra gli effetti indesiderati da medicamento, neanche a lungo termine. Nella banca dati dell'Agenzia europea per i medicinali si trovano cinque casi di LMP in correlazione con il venetoclax. Secondo una review della Società europea di malattie infettive, il 3,6 % dei pazienti che assumono venetoclax sviluppa infezioni opportunistiche (tra cui aspergilloso, pneumocistosi, nocardiosi e toxoplasmosi). Tuttavia, gli autori non riportano alcuna associazione tra venetoclax e LMP (7). A nostra conoscenza non vi sono case report che descrivano un'associazione tra venetoclax e LMP. Al contrario, è stato riportato il caso di un paziente con LLC che è sopravvissuto alla LMP. Circa sette anni dopo la diagnosi di LMP ha presentato una recidiva della sua neoplasia. Alla reintroduzione del trattamento con venetoclax non è conseguita alcuna riattivazione del virus JC (8).

L'ibrutinib è un inibitore della tirosina chinasi di Bruton (BTK) che interferisce nella patogenesi di

diversi tumori maligni dei linfociti B. La BTK svolge un ruolo nella proliferazione, nella sopravvivenza e nella differenziazione dei linfociti B. Nell'informazione sul medicamento è indicata l'insorgenza di LMP durante il trattamento con ibrutinib. Nella banca dati dell'Agenzia europea per i medicinali si trovano attualmente 31 casi di LMP in correlazione con l'ibrutinib. In letteratura l'ibrutinib è stato associato a un aumento del rischio di LMP. Uno studio basato sui dati post-marketing della FDA ha rilevato l'insorgenza di LMP con diversi agenti biologici e trattamenti antitumorali. Per l'ibrutinib sono stati identificati 10 casi di LMP (9). Una serie di casi ha descritto cinque pazienti con LLC morti per LMP dopo aver ricevuto ibrutinib (n = 1), ibrutinib + rituximab (n = 3) o ibrutinib + rituximab + bendamustina (n = 1). La durata mediana del trattamento con ibrutinib è stata di 11 mesi (intervallo: 1,5-24 mesi) e la LMP si è sviluppata in media otto anni dopo la diagnosi di LLC (intervallo: 3-17 anni) (10). Il meccanismo suggerito per spiegare l'associazione tra LMP e ibrutinib è l'inibizione della proliferazione dei linfociti B da parte dell'ibrutinib. Si ritiene che i linfociti B e la risposta immunitaria umorale svolgano un ruolo cruciale nel controllo della replicazione del virus JC (interazione tra linfociti B e T per la risposta antivirale) (5, 11).

Nel presente caso, il rituximab e la bendamustina sono stati somministrati l'ultima volta nel settembre 2019. Il loro coinvolgimento nell'insorgenza della LMP sembra quindi improbabile. La maggior parte dei casi di LMP con il rituximab si sviluppa entro due anni dall'inizio del trattamento (12). In letteratura non è stata stabilita alcuna associazione tra bendamustina e LMP, e il lungo lasso di tempo dall'ultima somministrazione rende molto improbabile la correlazione causale con questo medicamento (13-14).

Circa il 10-20 % dei casi di LMP si è verificato in pazienti con neoplasie ematologiche maligne, più comunemente con linfoma non-Hodgkin e LLC (1, 3). I trattamenti somministrati sono spesso fattori confondenti nella spiegazione dell'insorgenza di LMP in caso di neoplasia ematologica. Tuttavia, è stato descritto un caso clinico in cui al paziente sono state diagnosticate contemporaneamente LLC e LMP, vale a dire senza precedente chemioterapia né terapia immunosoppressiva (15).

## Conclusioni

La LMP è una malattia rara che insorge principalmente nel contesto di condizioni immunosoppressive specifiche, come l'infezione da HIV o la terapia con antagonisti dell'integrina VLA-4. Nel caso qui presentato si potrebbero sospettare, tra gli agenti causali, il venetoclax e l'ibrutinib, che sono menzionati solo in pochi casi clinici. Poiché la LMP è un evento molto raro, le conoscenze specifiche sono ancora troppo limitate per escludere o dedurre una relazione causale formale per l'uno o l'altro principio attivo (l'ibrutinib e il venetoclax sono approvati dalla FDA rispettivamente dal 2013 e dal 2016). Ciononostante, la combinazione sempre più comune di un inibitore selettivo della proteina BCL-2 e un inibitore della BTK dovrebbe acuire la nostra vigilanza sul loro ruolo di fattori concorrenti nell'insorgenza della LMP.

## Riferimenti bibliografici

- (1) Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. *Nat Rev Neurol*. 2021.
- (2) Joly M, Conte C, Cazanave C, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: epidemiology and spectrum of predisposing conditions. *Brain*. 2023.
- (3) Melis M, Biagi C, Småbrekke L, et al. Drug-Induced Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: A Comprehensive Analysis of the WHO Adverse Drug Reaction Database. *CNS Drugs*. 2015.
- (4) Pavlovic D, Patel MA, Patera AC, Peterson I; Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Consortium. T cell deficiencies as a common risk factor for drug associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Immunobiology*. 2018.
- (5) Maas RP, Muller-Hansma AH, Esselink RA, et al. Drug-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a clinical, radiological, and cerebrospinal fluid analysis of 326 cases. *J Neurol*. 2016.
- (6) Maschmeyer G, De Greef J, Mellinshoff SC, et al. Infections associated with immunotherapeutic and molecular targeted agents in hematology and oncology. A position paper by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). *Leukemia*. 2019.
- (7) Reinwald M, Silva JT, Mueller NJ, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Intracellular signaling pathways: tyrosine kinase and mTOR inhibitors). *Clin Microbiol Infect*. 2018.
- (8) O'Connor-Byrne N, Quinn J, Glavey SV, Lavin M, Brett F, Murphy PT. Venetoclax for chronic lymphocytic leukemia associated immune thrombocytopenia following recovery from progressive multifocal leukoencephalopathy. *Leuk Res*. 2020.
- (9) Raisch DW, Rafi JA, Chen C, Bennett CL. Detection of cases of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with new biologicals and targeted cancer therapies from the FDA's adverse event reporting system. *Expert Opin Drug Saf*. 2016.
- (10) Bennett CL, Berger JR, Sartor O, et al. Progressive multi-focal leukoencephalopathy among ibrutinib-treated persons with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2018.
- (11) Lutz M, Schulze AB, Rebber E, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Ibrutinib Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Res Treat*. 2017.
- (12) Focosi D, Tuccori M, Maggi F. Progressive multifocal leukoencephalopathy and anti-CD20 monoclonal antibodies: What do we know after 20 years of rituximab. *Rev Med Virol*. 2019.
- (13) Warsch S, Hosein PJ, Maeda LS, Alizadeh AA, Lossos IS. A retrospective study evaluating the efficacy and safety of bendamustine in the treatment of mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2012.
- (14) D'Alò F, Malafrente R, Piludu F, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with follicular lymphoma treated with bendamustine plus rituximab followed by rituximab maintenance. *Br J Haematol*. 2020.
- (15) Jancar N, Sousa Gonçalves F, Duro J, Lessa Simões M, Aguiar P. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Chemotherapy-Naive Patient With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Case Report. *Cureus*. 2022.

## Sicurezza del remdesivir in presenza di miastenia gravis: l'esperienza di un ospedale universitario

Kuntheavy-Roseline Ing Lorenzini, PhD; Maja Ratajczak Enselme, PhD; Prof. Caroline Samer, MD

Centro regionale di farmacovigilanza, Servizio di farmacologia e tossicologia clinica,  
Ospedali universitari di Ginevra, Svizzera

### Introduzione

Il remdesivir (Veklury®) è un profarmaco, un analogo nucleotidico che inibisce le polimerasi virali dei virus a RNA (1) e viene somministrato per via endovenosa. È omologato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) sia in pazienti con polmonite che necessitano di ossigenoterapia sia in pazienti che non necessitano di ossigenoterapia ma che sono a rischio di progressione verso una forma grave della malattia, ad esempio quando il nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) è controindicato a causa di interazioni farmacologiche importanti. Per i pazienti con COVID-19 grave, l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) ha emesso una raccomandazione condizionale a favore della somministrazione di remdesivir, in quanto riduce possibilmente la mortalità e probabilmente anche la necessità di ventilazione meccanica non invasiva. Negli studi clinici, il medicamento è stato ben tollerato e gli effetti indesiderati sono stati rari. Anche per i pazienti con COVID-19 non grave ma ad alto rischio di ospedalizzazione, l'OMS ha formulato una raccomandazione condizionale a favore del remdesivir (2).

Data la sua recente immissione sul mercato, è ancora presto per delineare il profilo di sicurezza in alcune sottopopolazioni, per esempio nelle donne in gravidanza, nei bambini o negli adulti che soffrono di determinate comorbidità quali l'insufficienza renale terminale (in dialisi o non in dialisi) o la miastenia gravis. In questo contesto, la sorveglianza post-commercializzazione consente di fornire dati su eventuali rischi. L'obiettivo del presente articolo è riferire la nostra esperienza clinica sull'utilizzo di remdesivir in pazienti adulti con miastenia gravis (MG).

### Metodologia

Abbiamo esaminato le cartelle cliniche di tutti i pazienti con MG nota per i quali è stato richiesto l'intervento del servizio di farmacologia e tossicologia clinica in vista dell'introduzione del remdesivir.

### Risultati

Siamo stati interpellati per l'introduzione del remdesivir in un totale di 6 pazienti. Una delle pazienti è stata esclusa dalla nostra analisi, in quanto non ha ricevuto il remdesivir a causa della ridotta funzionalità renale. Inoltre, la MG era solo sospetta e non accertata. Alla fine hanno ricevuto il remdesivir cinque pazienti (4 uomini, 1 donna) con MG nota, di età compresa tra 27 e 84 anni. La durata del trattamento è stata di 3–5 giorni a seconda dell'indicazione. Tutti hanno ricevuto anche un corticosteroide. Nessuno di questi cinque pazienti ha presentato un peggioramento della MG in seguito all'assunzione di remdesivir.

### Discussione

La MG è una malattia autoimmune in cui gli anticorpi si legano ai recettori per l'acetilcolina o a molecole funzionalmente simili nella membrana postsinaptica della giunzione neuromuscolare, causando debolezza dei muscoli scheletrici. La debolezza può essere generalizzata o localizzata e interessa quasi sempre i muscoli oculari, con diplopia e ptosi palpebrale. La sua prevalenza va da 150 a 250 casi su 1 milione (3).

Alcuni medicinali possono avere un impatto negativo, provocando una MG o portando alla sua esacerbazione. I medicinali che causano MG de novo generano una reazione autoimmune contro

la giunzione neuromuscolare e includono principalmente gli inibitori dei checkpoint immunitari e gli inibitori delle tirosin-chinasi. I medicinali che alterano la trasmissione neuromuscolare possono causare un aggravamento dei sintomi della malattia e comprendono principalmente alcuni antibiotici (macrolidi, aminoglicosidi, fluorochinoloni, penicilline), i curari e gli antiaritmici di classe IA. Per molti altri medicinali, i casi di aggravamento della MG sono stati riportati in forma di segnalazioni che vedono coinvolti in particolare statine, betabloccanti, calcio-antagonisti o litio (4).

Riferiamo la nostra esperienza clinica nell'uso di remdesivir in cinque pazienti con MG nota senza peggioramento della patologia sottostante. La MG non è menzionata tra le controindicazioni nell'informazione professionale del remdesivir (5, 6). Tuttavia, è ancora presto visto che il medicamento è stato omologato di recente. Il suo meccanismo d'azione non lascia supporre un'azione sull'acetilcolina e sui suoi recettori (7). La letteratura riporta 5 casi di pazienti con MG nei quali è stato usato il remdesivir (7-9). La prima serie descrive l'utilizzo di remdesivir in 3 pazienti senza che sia stato osservato alcun peggioramento della miastenia (7). Uno dei casi descritti riguarda un paziente ospedalizzato per un'infezione da SARS-CoV-2 con concomitante esacerbazione della MG. Il paziente è stato trattato con desametasone e remdesivir, oltre che con plasmaferesi, e il decorso clinico è stato favorevole (8). L'ultimo caso descrive una paziente giovane, ricoverata con diagnosi di MG, nella quale è stata successivamente diagnosticata un'infezione da SARS-CoV-2 che ha richiesto la somministrazione di desametasone e remdesivir, con una buona risposta clinica (9).

In una coorte di 93 pazienti con MG e infezione da SARS-CoV-2, 72 dei quali erano trattati con un inibitore dell'acetilcolinesterasi e un corticosteroide, 44 con un immunosoppressore (azatioprina, micofenolato mofetile, ciclosporina o tacrolimus) e 6 con un medicamento biologico, di cui 4 con rituximab, solo 14 (15 %) hanno avuto un aggravamento della MG in seguito all'infezione da SARS-CoV-2 (3 di questi pazienti sono deceduti e tutti e 3 assumevano il rituximab). I trattamenti con remdesivir, favipiravir e plasma convalescente assunti per l'infezione non sono stati associati a un'esacerbazione della MG (10).

In una revisione della letteratura sui trattamenti per il COVID-19 nei pazienti con MG, il remdesivir è considerato sicuro in assenza di evidenze di effetti negativi sulla MG (11).

Secondo il sito web delle autorità sanitarie del Regno Unito (NHS, *National Health Service*), la prescrizione di remdesivir è indicata nei pazienti con una malattia neurologica come la MG (12).

La banca dati mondiale degli effetti indesiderati dell'OMS non riporta casi di peggioramento della MG in corso di terapia con remdesivir. Sono stati segnalati due casi di crisi miasteniche (presumibilmente lo stesso paziente, quindi un doppione) su un totale di 10 706 notifiche di effetti indesiderati per questo medicamento. Non sono disponibili informazioni dettagliate, trattandosi di una notifica spontanea senza dati clinici.

## Conclusioni

Al momento dell'immissione in commercio del remdesivir l'esperienza del suo utilizzo in alcune sottopopolazioni, tra cui i pazienti affetti da MG, era ancora carente. Nel nostro ospedale questo medicamento è stato usato in cinque pazienti con MG nota senza che siano stati riportati peggioramenti della malattia sottostante nella cartella clinica. La nostra esperienza clinica e i dati della letteratura ci rassicurano in riguardo alla possibilità di usare questo medicamento in presenza di MG, quando vi è un'indicazione accertata.

## Riferimenti bibliografici

- (1) Humeniuk R, Mathias A, Kirby BJ, Lutz JD, Cao H, Osinusi A, et al. Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Drug-Interaction Profile of Remdesivir, a SARS-CoV-2 Replication Inhibitor. Clin Pharmacokinet. 2021;60(5):569-83.
- (2) WHO. Therapeutics and COVID-19: living guideline 2023. Available from: <https://app.magicapp.org/#/guideline/nBkO1E/rec/noRNGw>.
- (3) Gilhus NE. Myasthenia Gravis. N Engl J Med. 2016;375(26):2570-81.
- (4) Sheikh S, Alvi U, Soliven B, Rezanian K. Drugs That Induce or Cause Deterioration of Myasthenia Gravis: An Update. J Clin Med. 2021;10(7).
- (5) EMA. Veklury. Public assessment report 2020. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/veklury-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/veklury-epar-public-assessment-report_en.pdf).
- (6) Veklury. Summary of product characteristics. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_en.pdf).
- (7) Peters BJ, Rabinstein AA, DuBrock HM. Use of Remdesivir in Myasthenia gravis and COVID-19. Pharmacotherapy. 2021;41(6):546-50.
- (8) Bhagavan SM, Ramaswamy SB, Govindarajan R. A case report of COVID-19 in refractory myasthenia: Outcome with remdesivir and dexamethasone. Medicine (Baltimore). 2021;100(18):e25701.
- (9) Rahimian N, Alibeik N, Pishgar E, Dini P, Abolmaali M, Mirzaasgari Z. Manifestation of Ocular Myasthenia Gravis as an Initial Symptom of Coronavirus Disease 2019: A Case Report. Iran J Med Sci. 2022;47(4):385-8.
- (10) Jakubíková M, Týblová M, Tesař A, Horáková M, Vlažná D, Ryšánková I, et al. Predictive factors for a severe course of COVID-19 infection in myasthenia gravis patients with an overall impact on myasthenic outcome status and survival. Eur J Neurol. 2021;28(10):3418-25.
- (11) Županić S, Lazibat I, Rubinić Majdak M, Jeličić M. TREATMENT OF MYASTHENIA GRAVIS PATIENTS WITH COVID-19: REVIEW OF THE LITERATURE. Acta Clin Croat. 2022;60(3):496-509.
- (12) NHS. Who can and cannot have remdesivir 2022. Available from: <https://www.nhs.uk/medicines/remdesivir-veklury/who-can-and-cannot-have-remdesivir/>.

## Inibitori delle JAK: necessità di individualizzazione del dosaggio?

Jérémie Tachet, dottorando in farmacia; Prof. François Girardin, MD, MSc, eMBA

Centro regionale di farmacovigilanza, Dipartimento di farmacologia clinica,  
Ospedale universitario di Losanna (CHUV), Svizzera

Le Janus chinasi (JAK) sono tirosin-chinasi non recettoriali multi-dominio che hanno funzioni essenziali nella trasduzione del segnale cellulare e forniscono opportunità uniche nella modulazione e nel controllo a lungo termine della risposta immunitaria patologica in un gran numero di malattie (1). I JAK-inibitori (JAKi) sono utilizzati per molteplici disturbi infiammatori e oncologici, come le malattie infiammatorie intestinali, l'artrite reumatoide, le artropatie immunomediate (p. es. la spondiloartrite), diverse malattie dermatologiche autoimmuni, le neoplasie mieloproliferative, la policitemia vera, la trombocitemia essenziale e, più di recente, la malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD: *graft-versus-host-disease*). In Svizzera, i primi JAKi ad essere omologati sono stati il ruxolitinib (2012) e il tofacitinib (2013).

Il tipo di affinità dei JAKi nei confronti dei rispettivi recettori svolge un ruolo chiave per le proprietà farmacologiche e la definizione delle patologie target di questi medicinali altamente selettivi. Tutti i JAKi per le malattie infiammatorie croniche inibiscono almeno in parte l'isoforma JAK1: questa inibizione specifica potrebbe essere associata a un effetto classe per quanto riguarda la loro sicurezza (1).

Il rapido tasso di resintesi (2–4 ore) per le isoforme JAK1, JAK2 e TYK2 influisce sullo spettro delle caratteristiche dei JAKi e sulla loro durata d'azione (2). L'inibizione di uno o più isomeri della JAK determina una vasta gamma di risposte biologiche (vale a dire effetti desiderati e indesiderati).

I parametri farmacocinetici dei JAKi, come l'emivita biologica, le concentrazioni di picco, il tempo per raggiungere la concentrazione massima nel sito target e le vie di eliminazione, nonché il tipo di

legame e l'affinità ai quattro isomeri, influenzano la loro farmacodinamica.

I JAKi rappresentano un gruppo chimicamente eterogeneo di medicinali con vari modelli farmacocinetici e farmacodinamici di azioni fisiologiche, per cui le relazioni concentrazione-effetto e concentrazione-effetto indesiderato (EI) al medicamento sono specifiche di ciascuna sostanza. L'efficacia e gli EI dipendono essenzialmente dalla relazione concentrazione-risposta, che va considerata per aggiustare il dosaggio del medicamento e definire concentrazioni vicine al target entro l'intervallo terapeutico. Per esempio, è stata osservata un'associazione tra esposizione plasmatica ed efficacia in pazienti affetti da colite ulcerosa e artrite reumatoide trattati con upadacitinib. Relazioni simili sono state rilevate per infezioni gravi, aumento delle transaminasi epatiche o della CPK, linfopenia e diminuzione dell'emoglobina (3–5).

Nuovi meccanismi di immunosoppressione si accompagnano inevitabilmente a un rischio di efficacia insufficiente o effetti tossici, comportando difficoltà di ottimizzazione del dosaggio per una vasta gamma di pazienti non standard. I problemi relativi alla sicurezza dei JAKi (p. es. aumento di eventi cardiovascolari, tumori, infezioni opportunistiche, riattivazione dell'herpes zoster, infezioni croniche da virus dell'epatite e tubercolosi latente) vengono discussi in un articolo separato della newsletter.

Lo standard di cura stabilito per i pazienti con semplice somministrazione orale è la regola per ottimizzare i trattamenti immunosoppressivi, indipendentemente dall'età, dal genere, dal profilo farmacogenetico, dalle interazioni farmacologiche o dalla fenocconversione metabolica indotta dalla malattia (6). Le caratteristiche farmacocinetiche



**Tabella 1:** Descrizioni farmacologiche dei principali JAKi disponibili in Svizzera

Molecole	Drug name	Indications	Half-life	Dosage	Pharmacokinetic / DDIs
Abrocitinib	Cibinqo®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AD</li> <li>• <b>Clinical studies:</b> Prurigo nodularis, chronic pruritus, plaque psoriasis</li> </ul>	3–5 h	100–200 mg QD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elimination: mainly hepatic (&lt;1% renal in unchanged form)</li> <li>• Substrate: CYP2C19 (major), CYP2C9 (major)</li> <li>• Active metabolites (renal elimination)</li> </ul>
Baricitinib	Olumiant®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RA, AD</li> <li>• <b>Swissmedic, FDA:</b> COVID-19</li> <li>• <b>FDA, EMA:</b> alopecia areata</li> <li>• <b>Clinical studies:</b> SLE, lupus nephritis, type I diabetes, giant cell arteritis, PJA, Sjögren's syndrome, pyoderma gangrenosum, HIV, dermatomyositis, ...</li> </ul>	12–16 h	2–4 mg QD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elimination: mainly renal (69% renal in unchanged form)</li> <li>• Substrate: CYP3A4, P-gp (minor)</li> </ul>
Fedratinib	Inrebic®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MF</li> <li>• <b>Clinical studies:</b> chronic neutrophilic leukaemia, acute myeloid leukaemia, essential thrombocythaemia, chronic beryllium disease</li> </ul>	41 h	Depends on the platelet count and adverse effects: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Platelets <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> :400 mg QD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elimination: mainly hepatic (3% renal in unchanged form)</li> <li>• Substrate: CYP3A4 (major) and FMO3.</li> <li>• Inhibits: CYP2C19 (moderate), CYP3A4 (moderate).</li> </ul>
Ruxolitinib	Jakavi®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MF, PV, aGvHD</li> <li>• <b>EMA, FDA:</b> cGvHD</li> <li>• <b>Clinical studies:</b> AD, vitiligo, CAR-T cell therapy-related cytokine release syndrome, COVID-19, breast cancer, acute lymphoblastic leukaemia, chronic myeloid leukaemia ...</li> </ul>	3h–5.8h	Depends on the platelet count: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Platelets <math>&gt; 200,000/mm^3</math>:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• MF: 20 mg BID</li> <li>• PV: 10 mg BID</li> </ul> </li> <li>• Platelets 100,000-200,000/ <math>mm^3</math> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MF: 15 mg BID</li> <li>• PV: 10 mg BID</li> </ul> </li> <li>• Platelets 50,000-100,000/<math>mm^3</math> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MF: max. 10 mg BID</li> <li>• PV: 5 mg BID</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elimination: mainly hepatic (&lt;1% renal in unchanged form)</li> <li>• Substrate: CYP3A4 (major)</li> <li>• Active metabolites (renal elimination)</li> </ul>

Molecole	Drug name	Indications	Half-life	Dosage	Pharmacokinetic / DDIs
Tofacitinib	Xeljanz®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RA, PsA, UC</li> <li>• EMA, FDA: AS, UC, PJA</li> <li>• Clinical studies: COVID-19, systemic sclerosis, Crohn's disease, alopecia areata, dermatomyositis, psoriasis, SLE, AD, AS, uveitis, sarcoidosis ...</li> </ul>	3 h	5–10 mg BID	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elimination: mainly hepatic – 70% (30% renal in unchanged form)</li> <li>• Substrate: CYP3A4 (major)</li> </ul>
Upadacitinib	Rinvoq®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RA, PsA, AS, AD</li> <li>• EMA, FDA: UC</li> <li>• Clinical studies: Crohn's disease, PJA, hidradenitis suppurativa, vitiligo, SLE, giant cell arteritis, Takayasu's arteritis</li> </ul>	9–14 h	15–45 mg QD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elimination: mainly hepatic (24% renal in unchanged form)</li> <li>• Substrate: CYP3A4 (major)</li> </ul>

AD, atopic dermatitis; aGvHD, acute graft versus host disease; AS, ankylosing spondylitis; BID, twice a day; CES, carboxylesterase; cGvHD, chronic graft versus host disease; CYP, cytochrome P450; DVT, deep vein thrombosis; FMO, Flavin-containing monooxygenase; GI, gastrointestinal; MACE, major adverse cardiovascular events; MF, myelofibrosis; PE, pulmonary embolism; P-gp, P glycoprotein; PJA, polyarticular juvenile idiopathic arthritis; PV, polycythaemia vera; PsA, psoriatic arthritis; QD, once a day; RA, rheumatoid arthritis; SLE, systemic lupus erythematosus; UC, ulcerative colitis. Table adapted from Tachet Revue Médicale Suisse, 2022 (7).

dei JAKi e le interazioni farmaco-farmaco possono influire sull'efficacia e sulla tollerabilità. In particolare, i citocromi P450 (CYP), la cui attività è fortemente influenzata dal polimorfismo genetico e dalle interazioni farmaco-farmaco (induzione o inibizione), svolgono un ruolo fondamentale nella biotrasformazione dei JAKi in metaboliti considerati farmacologicamente attivi.

Le caratteristiche farmacocinetiche dei JAKi sono riassunte nella **tabella 1**.

Le possibilità di utilizzo dei principi attivi vengono migliorate utilizzando dosi diverse per diverse indicazioni riguardanti una vasta gamma di malattie in reumatologia, dermatologia, ematologia, infettivologia e immunologia (**tabella 1**). Recentemente, le indicazioni per il tofacitinib, il filgotinib e l'upadacitinib sono state estese al fine di includere le malattie infiammatorie intestinali di pertinenza della gastroenterologia. Negli studi clinici, i pazienti affetti da malattia di Crohn trattati con

upadacitinib rientravano nelle indicazioni off-label, con una triplicazione della dose per la fase di induzione (45 mg/die) e un raddoppio della dose per la fase di mantenimento (30 mg/die), rispetto alla dose somministrata p. es. per l'artrite reumatoide o la dermatite atopica (15 mg/die) (8, 9). Tuttavia, i dosaggi di tofacitinib e filgotinib (approvati in UE ma non in Svizzera) non erano sufficientemente elevati e si sono rivelati inefficaci negli studi clinici pivotali di fase III per il trattamento della malattia di Crohn, a differenza della colite ulcerosa, che richiede dosi più basse (rispettivamente 10 mg BID e 200 mg/die nella terapia di induzione) (10, 11). La differenza tra le dosi ottimali per queste popolazioni di pazienti con IBD dipende dalla differente relazione tra esposizione e risposta nonché dal diverso compromesso tra rischi e benefici attesi (5).

Considerando le disomogenee caratteristiche farmacocinetiche e le variazioni di dosaggio che hanno un impatto significativo sugli effetti biologici, i JAKi sono medicinali candidati che richiederebbero un aggiustamento individuale

della dose al fine di ottimizzare i loro profili di efficacia e sicurezza. Pertanto, i problemi di efficacia e tollerabilità dose-dipendenti potrebbero essere affrontati mediante approcci di individualizzazione del trattamento come il monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM: *therapeutic drug monitoring*), utilizzando la concentrazione ematica come parametro per ottimizzare il rapporto esposizione al medicamento-risposta (12).

In sintesi, i JAKi sono soggetti a una vasta gamma di fattori intrinseci ed estrinseci (p. es. interazioni farmaco-farmaco e caratteristiche del paziente, incluso il suo profilo farmacogenetico) che ne influenzano l'efficacia e la tollerabilità malattia-specifiche. Gli studi clinici hanno fornito di recente nuove informazioni rilevanti sul ruolo cruciale della relazione concentrazione-risposta, utili a bilanciare i rapporti rischio-beneficio attesi. Il monitoraggio terapeutico dei farmaci per individualizzare il trattamento e determinare le relazioni concentrazione-effetto e concentrazione-tollerabilità potrebbe costituire un nuovo strumento clinico per ottenere informazioni sull'efficacia e sulla sicurezza dei JAKi.

#### Riferimenti bibliografici

- (1) Hu X, Li J, Fu M, Zhao X, Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):402.
- (2) Eichner A, Wohlrab J. Pharmacology of inhibitors of Janus kinases – Part 2: Pharmacodynamics. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2022;20(12):1621-31.
- (3) Muensterman E, Engelhardt B, Gopalakrishnan S, Anderson JK, Mohamed MF. Upadacitinib pharmacokinetics and exposure-response analyses of efficacy and safety in psoriatic arthritis patients - Analyses of phase III clinical trials. (1752-8062 (Electronic)).
- (4) Nader A, Mohamed M-EF, Winzenborg I, Doelger E, Noertersheuser P, Pangan AL, et al. Exposure-Response Analyses of Upadacitinib Efficacy and Safety in Phase II and III Studies to Support Benefit-Risk Assessment in Rheumatoid Arthritis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2020;107(4):994-1003.
- (5) Ponce-Bobadilla AV, Stodtmann S, Eckert D, Zhou W, Liu W, Mohamed MA-O. Upadacitinib Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Relationships in Ulcerative Colitis Patients. (1179-1926 (Electronic)).
- (6) Ing Lorenzini K, Desmeules J, Rollason V, Bertin S, Besson M, Daali Y, et al. CYP450 Genotype—Phenotype Concordance Using the Geneva Micrococktail in a Clinical Setting. *Front Pharmacol.* 2021;12.
- (7) Tachet J, Dumusc A, Conrad C, Grandoni F, Chalandon Y, Ribi C, et al. Janus kinase inhibitors: new perspectives for precision medicine? *Revue Médicale Suisse.* 2022;8(800):1979-83.
- (8) Traboulsi C, Ayoub F, Silfen A, Rodriguez TG, Rubin DT. Upadacitinib Is Safe and Effective for Crohn's Disease: Real-World Data from a Tertiary Center. *Digestive Diseases and Sciences.* 2023;68(2):385-8.
- (9) Barberio B, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis. *Gut.* 2023;72(2):264.
- (10) Panés J, Sandborn WJ, Schreiber S, Sands BE, Vermeire S, D'Haens G, et al. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. (1468-3288 (Electronic)).
- (11) Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, Kuehbacher T, Hebuterne X, Roblin X, et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2017;389(10066):266-75.
- (12) Buclin T, Thoma Y, Widmer N, André P, Guidi M, Csajka C, et al. The Steps to Therapeutic Drug Monitoring: A Structured Approach Illustrated With Imatinib. *Front Pharmacol.* 2020;11:177.

## Rischio aumentato di infezioni gravi, eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), neoplasie maligne, trombosi e mortalità per tutte le cause con gli inibitori delle Janus chinasi (JAKi) per le malattie infiammatorie croniche

### Misure di minimizzazione del rischio e comunicazione del rischio da parte di FDA, EMA e Swissmedic

Prof. Oliver Wildner, MD

Divisione Sicurezza dei medicinali, Swissmedic

#### Messaggi chiave :

1. Esiste un aumento del rischio di infezioni gravi, MACE, neoplasie maligne, trombosi e mortalità per tutte le cause con i JAKi per le malattie infiammatorie croniche rispetto ai TNFi (1).
2. I suddetti AESI (*adverse event of special interest*, eventi avversi di particolare interesse) sono considerati un effetto di classe dei JAKi per le malattie infiammatorie croniche (2).
3. I JAKi hanno una tossicità dose-dipendente (1).
4. Non è stata osservata alcuna differenza dose-dipendente nell'efficacia clinica del tofacitinib nella AR (1). Per motivi di sicurezza deve essere utilizzata la minima dose omologata/efficace di JAKi per la rispettiva indicazione.
5. L'efficacia dei TNFi è stata simile a quella dei JAKi (1). Prima di iniziare il trattamento con JAKi è necessario considerare i fattori di rischio individuali.
6. I JAKi, a differenza dei TNFi, vengono somministrati per via orale, il che potrebbe essere rilevante per il trattamento della AR avanzata.
7. Le misure di minimizzazione del rischio e la comunicazione del rischio da parte di FDA, EMA e Swissmedic per quanto riguarda i JAKi per le malattie infiammatorie croniche sono state simili, ad eccezione della restrizione dell'indicazione alla terapia post-TNFi e dell'adeguamento della dose per alcuni gruppi di pazienti con fattori di rischio.

#### Introduzione

L'oggetto di questa revisione sono gli inibitori della Janus chinasi (JAKi) Cibinqo® (abrocitinib), Olumiant® (baricitinib), Rinvoq® (upadacitinib) e Xeljanz® (tofacitinib), che sono omologati in Svizzera per il trattamento di diverse malattie infiammatorie croniche, tra cui l'artrite reumatoide (AR),

l'artrite psoriasica, la spondilite anchilosante, la colite ulcerosa e la dermatite atopica. Le indicazioni omologate variano a seconda del medicamento, in base a quanto riportato nelle rispettive informazioni professionali.

Altri due JAKi, Jakavi® (ruxolitinib) e Inrebic® (fedratinib), sono omologati per il trattamento di malattie mieloproliferative e non sono oggetto di questa revisione.

Le citochine sono fattori chiave dell'infiammazione nell'AR e in altre malattie infiammatorie croniche. I JAKi hanno come bersaglio e bloccano il segnale delle citochine mediato dal sistema formato dal trasduttore di segnale e attivatore della trascrizione e dalla Janus chinasi (JAK-STAT), regolando così la risposta immunitaria e la crescita cellulare (3). I JAKi inibiscono le quattro isoforme della JAK (JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2) con differente selettività (4):

- tofacitinib (JAK3 > JAK2 > JAK1);
- baricitinib (JAK1 et JAK2, e attività moderata contro TYK2);
- upadacitinib (JAK1 > JAK2 et JAK3)
- abrocitinib (JAK1).

Tuttavia, tutti i JAKi che sono oggetto di questa revisione inibiscono JAK1, che si presume essere un bersaglio chiave per la AR e per altre malattie infiammatorie, poiché si associa a recettori per citochine  $\gamma_c$ , interferoni, recettori delle citochine di tipo II (ad esempio IL-6) e altre interleuchine (5). Tali effetti dei JAKi sulla via di segnale del recettore delle citochine sono simili, se confrontati a dosi clinicamente efficaci per il trattamento dell'AR (6, 7).

L'aumento dei livelli di colesterolo e delle neoplasie maligne nel programma di sviluppo clinico per il tofacitinib ha indotto la FDA a commissionare un ampio studio post-autorizzazione, controllato, randomizzato e di lunga durata (A3921133; ORAL Surveillance) (1).

In questo studio sono stati arruolati 4362 pazienti di età  $\geq 50$  anni in terapia con MTX per il trattamento della AR e con almeno un fattore di rischio cardiovascolare. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1:1 a ricevere 5 o 10 mg di tofacitinib BID oppure un inibitore del fattore di necrosi tumorale (TNFi). La FDA ha prespecificato un numero di pazienti  $\geq 1500$  con un follow-up di 3 anni, 103 MACE e 138 neoplasie maligne (escl. cancro cutaneo non-melanoma [NMSC], per il quale era già noto che il tofacitinib ne aumentasse l'incidenza).

Lo studio ha avuto i seguenti endpoint:

1. Sicurezza: MACE (malattia cardiovascolare fatale, infarto del miocardio non fatale o ictus non fatale) e neoplasie maligne, escl. NMSC.
2. Efficacia: indice semplificato di attività della malattia (SDAI) e indice di disabilità del questionario di valutazione dello stato di salute (HAQ-DI).

Risultati dello studio ORAL Surveillance (8):

### 1. Sicurezza

- i. I MACE (definiti come morte cardiovascolare, infarto del miocardico e ictus) e le neoplasie maligne (inclusi linfomi e cancro del polmone) si sono verificati più spesso con il tofacitinib (5 e 10 mg) che con un TNFi. In questo studio, il numero necessario per determinare un evento avverso in più per il tofacitinib alla dose di 5 mg BID rispetto a un TNFi era di 567 anni-paziente per i MACE e 276 anni-paziente per il cancro. Ciò significa che si dovrebbero trattare 113 e 55 pazienti per 5 anni con il tofacitinib (piuttosto che con un TNFi) per ottenere rispettivamente un MACE e una neoplasia maligna in più.
- ii. In un'analisi di sottogruppo prespecificata, le differenze nel rischio di MACE e neoplasie maligne tra il tofacitinib e un TNFi erano più pronunciate nei pazienti di età  $\geq 65$  anni che nei pazienti più giovani.
- iii. Il rischio complessivo di infezioni, inclusa ed esclusa la riattivazione dell'herpes zoster, era significativamente più elevato nei pazienti trattati con tofacitinib (5 o 10 mg) che in quelli trattati con un TNFi.
- iv. Le incidenze di morte per qualsiasi causa e di embolia polmonare erano significativamente più alte tra i pazienti trattati con tofacitinib 10 mg (ma non 5 mg) che in quelli trattati con un TNFi.
- v. Maggiore incidenza di trombosi (tra cui embolia polmonare, trombosi venosa e arteriosa) con tofacitinib rispetto a un TNFi.

## 2. Efficacia

- i. L'efficacia dei JAKi e dei TNFi è risultata equivalente, se valutata in base ai miglioramenti nei punteggi SDAI e HAQ-DI.

## 3. Dosaggio

- i. Si è osservata una differenza significativa dose-dipendente nella frequenza di infezioni gravi, trombosi (EP, TEV) e morte per qualsiasi causa. Per i MACE e le neoplasie maligne le differenze non hanno raggiunto la significatività statistica.
- ii. Non è stata osservata alcuna differenza dose-dipendente nell'efficacia clinica del tofacitinib (5 mg rispetto a 10 mg) nella AR.

## Discussione

La notifica spontanea di effetti indesiderati del medicamento mostra diverse limitazioni, che dipendono principalmente dal fenomeno della sottototifica (9). I set di dati clinici integrati potrebbero aumentare la sensibilità per rilevare effetti indesiderati dei medicinali, a condizione che il periodo di follow-up, la dimensione dei gruppi di trattamento e il controllo scelto siano adeguati. Tuttavia, ORAL Surveillance rappresenta di gran lunga la valutazione di sicurezza più approfondita di un JAKi.

Nonostante le differenze nei profili di selettività per la JAK, tutti i JAKi condividono lo stesso meccanismo d'azione. In assenza di dati di sicurezza dettagliati su JAKi diversi dal tofacitinib, la FDA ha concluso che i rischi identificati, osservati con il tofacitinib nell'AR, si applicano a tutti i JAKi omologati per il trattamento delle malattie infiammatorie croniche, e sulla base dei dati a disposizione ha estrapolato informazioni per tutti i pazienti e tutte le indicazioni omologate (2). Swissmedic e l'EMA hanno adottato questo approccio (10, 11).

La FDA, l'EMA e Swissmedic hanno imposto le seguenti misure di minimizzazione del rischio:

## 1. Aggiornamento delle avvertenze

- i. Sulla base dei risultati di ORAL Surveillance, tutte e tre le autorità nazionali competenti hanno chiesto di rafforzare le avvertenze sull'etichetta dei JAKi oggetto della presente revisione in riferimento a MACE, neoplasie maligne, trombosi e aumento della mortalità per tutte le cause.
- ii. Inoltre, le etichette di Swissmedic ed EMA dei JAKi trattati in questa revisione affermano che i JAKi devono essere usati nei seguenti pazienti esclusivamente a condizione che non siano disponibili adeguate alternative terapeutiche:
  - pazienti di età superiore ai 65 anni;
  - pazienti che fumano o hanno fumato in precedenza;
  - pazienti con altri fattori di rischio per neoplasie maligne;
  - pazienti con altri fattori di rischio cardiovascolare.

## 2. Massima avvertenza evidenziata

Le etichette di FDA, EMA e Swissmedic dei JAKi che sono oggetto di questa revisione includono ora una massima avvertenza, ossia il tipo di avvertenza più rigoroso e severo, che viene evidenziato in un riquadro.

La FDA ha aggiornato la massima avvertenza all'inizio dell'etichetta, che ora menziona infezioni gravi, un più alto tasso di mortalità per tutte le cause, neoplasie maligne, MACE e trombosi. Swissmedic ha aggiunto una simile massima avvertenza all'inizio dell'etichetta, che elenca tutti questi importanti AESI.

La massima avvertenza evidenziata nell'RCP dell'EMA alla sezione 4.4 «Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego» informa che nei pazienti di età  $\geq 65$  anni, nei fumatori, negli ex-fumatori o nei pazienti con fattori di rischio per malattie cardiovascolari e cancro si devono usare i JAKi solo quando non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate.

### **3. Limitazione dell'indicazione**

La FDA ha limitato l'uso dei JAKi trattati in questa revisione, per tutte le indicazioni omologate, ai pazienti che hanno avuto una risposta inadeguata o un'intolleranza a uno o più TNFi. Lo studio ORAL Surveillance ha accertato che il tofacitinib e i TNFi hanno un'efficacia equivalente, ma che i TNFi mostrano un profilo di sicurezza più favorevole. I risultati sono stati estrapolati per tutte le popolazioni di pazienti e per tutte le indicazioni omologate.

### **4. Aggiornamento delle raccomandazioni posologiche nei pazienti con fattori di rischio**

L'EMA ha rivisto le raccomandazioni posologiche per alcuni gruppi di pazienti con fattori di rischio e ha imposto una riduzione della dose al livello omologato immediatamente inferiore per alcune indicazioni per i pazienti con rischio aumentato di TEV, MACE e neoplasie maligne, nonché per i pazienti di età  $\geq 65$  anni e per i pazienti con anamnesi di infezioni croniche o ricorrenti.

Come indicato sopra, ORAL Surveillance ha rivelato una tossicità dose-dipendente per il tofacitinib, mentre la sua efficacia non era dose-dipendente.

### **5. DSC / DHPC**




Sulla base dei risultati di ORAL Surveillance, la FDA, l'EMA e Swissmedic hanno imposto comunicazioni sulla sicurezza dei medicinali nel 2019 e nel 2021. Nel marzo 2023, i titolari dell'omologazione dei JAKi oggetto della presente revisione hanno diffuso DHPC congiunte, imposte da Swissmedic e dall'EMA, sull'effetto di classe dei JAKi.

In sintesi, la FDA ha commissionato un ampio studio di sicurezza post-marketing con un lungo follow-up per la valutazione del tofacitinib rispetto ai TNFi nei pazienti con AR. Questo studio ha rivelato che il tofacitinib aveva un rischio più elevato di infezioni gravi, MACE, neoplasie maligne, trombosi e mortalità per tutte le cause rispetto ai TNFi. A differenza dei profili di sicurezza, l'efficacia è stata simile/comparabile nei tre bracci di trattamento.

In assenza di dati dettagliati sulla sicurezza per i JAKi diversi dal tofacitinib, la FDA, l'EMA e Swissmedic hanno considerato questi AESI come effetto di classe per tutti i JAKi per le malattie infiammatorie croniche.

Le misure di minimizzazione del rischio e la comunicazione del rischio da parte di FDA, EMA e Swissmedic sono state simili, ad eccezione della restrizione dell'indicazione e dell'adattamento della dose per i pazienti con fattori di rischio (tabella 1).

**Tabella 1:** Visione d'insieme della comunicazione del rischio riguardante i JAKi oggetto della presente revisione

	FDA	EMA	SMC
Label update of Warnings and Precautions	✓	✓	✓
Boxed warning in label	✓	✓ (Last line treatment in patients with risk factors)	✓
Limiting indication to post-TNFi	✓	-	- (Further measures are under evaluation)
Update of dose recommendations in patients with increased risk for thrombosis, MACE and malignancies	-	✓	- (Further measures are under evaluation)
DSC / DHPC	✓  Link	✓  Link	✓  Link

### Abbreviazioni

AESI	adverse event of special interest
BID	twice a day
DHPC	direct healthcare professional communication
DSC	drug safety communication
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration (USA)
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire–Disability Index
IL	interleukin
JAK	Janus kinase
JAKi	Janus kinase inhibitor
MACE	major adverse cardiovascular events
MAH	marketing authorisation holder
MTX	methotrexate
NMSC	non-melanoma skin cancers
PE	pulmonary embolism
RA	rheumatoid arthritis
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SmPC	Summary of Product Characteristic
STAT	signal transducer and activator of transcription
TNFi	tumour necrosis factor inhibitor
VTE	venous thromboembolism



## Riferimenti bibliografici

- (1) U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research: NDA 203214 Tofacitinib for Rheumatoid Arthritis - Approval Letter. 2012; Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/203214Orig1s000Approv.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203214Orig1s000Approv.pdf).
- (2) FDA Drug Safety Communication - FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions. 2021; Available from: <https://www.fda.gov/media/151936/download>.
- (3) Shalabi, M.M.K., et al., Janus Kinase and Tyrosine Kinase Inhibitors in Dermatology: A Review of Their Utilization, Safety Profile and Future Applications. *Skin Therapy Lett*, 2022. 27(1): p. 4-9.
- (4) McLornan, D.P., et al., Current and future status of JAK inhibitors. *Lancet*, 2021. 398(10302): p. 803-816.
- (5) Clark, J.D., M.E. Flanagan, and J.B. Telliez, Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *J Med Chem*, 2014. 57(12): p. 5023-38.
- (6) Dowty, M.E., et al., Janus kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis demonstrate similar profiles of in vitro cytokine receptor inhibition. *Pharmacol Res Perspect*, 2019. 7(6): p. e00537.
- (7) McInnes, I.B., et al., Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res Ther*, 2019. 21(1): p. 183.
- (8) Ytterberg, S.R., et al., Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*, 2022. 386(4): p. 316-326.
- (9) Palleria, C., et al., Limitations and obstacles of the spontaneous adverse drugs reactions reporting: Two "challenging" case reports. *J Pharmacol Pharmacother*, 2013. 4(Suppl 1): p. S66-72.
- (10) EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders. 2023; Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-procedure-ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-procedure-ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side_en.pdf).
- (11) Swissmedic DHPC – Inibitori della Janus chinasi (JAK) / Cibinqo® (Abrocitinib), Olumiant® (Baricitinib), Rinvoq® (Upadacitinib) e Xeljanz® (Tofacitinib) - Rischio aumentato di neoplasie maligne, eventi cardiovascolari gravi (MACE), infezioni gravi, trombosi e mortalità globale. 2023; Available from: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/it/home/medicamenti-per-uso-umano/sorveglianza-del-mercato/health-professional-communication--hpc/dhpc-januskinase-jak-inhibitoren.html>.

## Miocardite e pericardite dopo la vaccinazione anti-COVID-19 nei pazienti anziani: valutazione di Swissmedic delle notifiche ricevute

Dott. Valeriu Toma; Dott.ssa Irene Scholz, MPH; Dott. Thomas Schwartz;

Tugce Akyüz, farmacista; Dott. Thomas Stammschulte

Divisione Sicurezza dei medicinali, Swissmedic

### Introduzione

La miocardite e la pericardite sono diventate un importante problema di sicurezza dei vaccini a mRNA anti-COVID-19, con particolare riguardo per i giovani pazienti di sesso maschile, che sono i soggetti maggiormente colpiti (1). Finora sono disponibili scarsi dati su casi analoghi a seguito della vaccinazione negli anziani, anche se di recente sono stati pubblicati rapporti su casi sospetti con esito fatale (2). Pertanto, il team di farmacovigilanza di Swissmedic ha effettuato un attento esame dei casi notificati in questa particolare fascia di età.

### Metodi

Valutazione con statistiche descrittive delle notifiche di casi in pazienti anziani ( $\geq 65$  anni) della banca dati svizzera di farmacovigilanza.

### Risultati

Alla fine del 2022, Swissmedic aveva ricevuto 32 notifiche di casi di miocardite (n=9), pericardite (n=14) o perimiocardite (n=9) in pazienti anziani. Di questi, 20 casi sono stati notificati in associazione con il vaccino anti-COVID-19 di Moderna e 11 con il vaccino di Pfizer-BioNTech. Sulla base dei criteri del CDC statunitense (3), la diagnosi clinica di miocardite e/o di pericardite è stata per lo più giudicata «probabile» (n=11) o «confermata» (n=10). Il numero di casi di miocardite (5/9) e perimiocardite (4/9) senza conferma clinica è superiore a quello dei casi di pericardite (2/14).

L'età dei pazienti era di 65-88 anni (media=72 anni) e sono stati notificati più eventi negli uomini (n=21; 65,6 %) che nelle donne (n=9; 28 %). Malattie cardiovascolari preesistenti sono state

registrate in 13 dei 32 pazienti. Al momento della notifica, 22 casi erano clinicamente ristabiliti o in via di ristabilimento. Tuttavia, 6 casi hanno richiesto un trattamento in terapia intensiva e 1 caso ha avuto un esito fatale.

Sono stati notificati più casi dopo la seconda dose di vaccino (n=16; 50 %) rispetto alla prima (n=9; 28 %) o alla terza dose (n=4; 12 %). Il tempo all'insorgenza (TTO, *time to onset*) variava da <1 a 327 giorni (mediana=14,5 giorni), con una comparsa più rapida dei sintomi dopo la seconda (mediana del TTO=11,5 giorni) o la terza dose di vaccino (mediana del TTO=12,5 giorni) rispetto alla prima dose (mediana del TTO=22 giorni). Nella maggior parte dei 32 casi (n=23; 72 %) il TTO era inferiore a 28 giorni.

### Conclusioni

Questi risultati migliorano le conoscenze sugli effetti indesiderati cardiaci dei vaccini a mRNA anti-COVID-19 nella popolazione anziana. Swissmedic ha ricevuto notifiche di miocardite e/o di pericardite confermate in correlazione temporale con i vaccini a mRNA anti-COVID-19 anche per questa fascia di età. La maggior parte dei casi ha avuto un esito favorevole, mentre alcuni casi hanno avuto un decorso clinico grave. Per questo motivo è necessario considerare la possibile insorgenza di queste patologie e diagnosticarle nei pazienti anziani con corrispondenti sintomi cardiaci dopo la vaccinazione.

### Riferimenti bibliografici

- (1) [DHPC – Vaccini a mRNA anti-COVID-19 \(COVID-19 Vaccine Moderna e Comirnaty\) – Rischio di miocardite e pericardite. Sito web Swissmedic, 13.08.2021.](#)
- (2) Schwab C, Domke LM, Hartmann L, Stenzinger A, Longerich T, Schirmacher P. Autopsy-based histopathological characterization of myocarditis after anti-SARS-CoV-2-vaccination. Clin Res Cardiol. 2022 Nov 27.
- (3) Panoramica del CDC su miocardite e pericardite: [www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-06/02-COVID-Oster-508.pdf](http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-06/02-COVID-Oster-508.pdf).

## Notifiche di sospetti effetti indesiderati dopo la vaccinazione con un vaccino bivalente anti-COVID-19

Dott.ssa Irene Scholz, MPH; Dott. Thomas Stammschulte

Divisione Sicurezza dei medicinali, Swissmedic

Swissmedic ha approvato le vaccinazioni di richiamo bivalenti anti-COVID-19 di Moderna nell'agosto 2022 (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1) e nel marzo 2023 (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5), nonché la vaccinazione di richiamo bivalente di Pfizer nell'ottobre 2022. Oltre al ceppo originale del virus SARS-CoV-2, queste vaccinazioni coprono anche le relative sottovarianti Omicron.

Fino al 15.03.2023 sono pervenute complessivamente 299 notifiche di effetti collaterali dopo la vaccinazione con un vaccino bivalente. In altri 127 casi riguardanti la 4<sup>a</sup> e la 5<sup>a</sup> vaccinazione non è chiaro se si sia trattato del vaccino bivalente. Questi casi non sono stati inclusi nella presente valutazione.

Sulla base delle 299 notifiche risulta un tasso di notifica di 0,3 notifiche per ogni 1000 dosi di vaccino bivalente. Il tasso di notifica è quindi inferiore rispetto al totale dei vaccini anti-COVID-19 (1). Gran parte delle notifiche (n=166, 56 %) è pervenuta da operatori sanitari, mentre nel 44 % dei casi (n=133) le notifiche sono state trasmesse dalle stesse persone colpite o da un familiare. La maggior parte delle notifiche (n=221, 74 %) è stata classificata come non grave. In 121 casi (40,5 %) si è trattato di donne, in 73 casi (24,4 %) di uomini e in 105 casi (35,1 %) il sesso non è noto. L'età mediana delle persone colpite era di 56 anni (intervallo di età: 2-102 anni).

Le notifiche contenevano complessivamente 980 reazioni, ossia una media di 3 reazioni per notifica. Al momento della notifica, l'esito dell'effetto collaterale è stato indicato come «sconosciuto» per la maggior parte delle reazioni. Gli eventi più frequentemente elencati nelle notifiche rientrano nella categoria «Errori e problemi di conservazione di prodotti nel sistema d'uso dei prodotti» (MedDRA HLT: *Product storage errors and issues*

*in the product use system*). Questi casi non erano associati a effetti indesiderati da medicinali. Gli effetti collaterali riferiti più comunemente tra tutte le notifiche sono stati cefalea, febbre, affaticamento, orticaria e dolori articolari. Come effetti collaterali gravi più comuni nelle notifiche hanno prevalso cefalea, nausea, affaticamento, febbre e brividi. Pertanto, il profilo di effetti collaterali è simile a quello delle vaccinazioni monovalenti (1). Dalle notifiche non emergono evidenze di effetti collaterali finora sconosciuti dei vaccini. Le valutazioni delle notifiche riguardanti vaccini bivalenti anti-COVID-19 adattati alle sottovarianti Omicron, condotte da altre autorità di controllo dei medicinali, sono giunte a risultati simili (2, 3).

### Riferimenti bibliografici

- (1) [Notifiche di casi sospetti di effetti indesiderati dei vaccini anti-COVID-19 in Svizzera – 29° aggiornamento.](#)
- (2) Hause AM, Marquez P, Zhang B, et al. Safety Monitoring of Bivalent COVID-19 mRNA Vaccine Booster Doses Among Persons Aged ≥12 Years — United States, August 31–October 23, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:1401–1406. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7144a3>.
- (3) Mentzer D, Keller-Stanislawski B. // Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen nach Impfung mit den Omikron-adaptierten bivalenten COVID-19-Impfstoffen Comirnaty Original/Omicron BA.1, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, Spikevax bivalent/ Omicron BA.1 (bis 31.10.2022 in Deutschland gemeldet). *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*. Edizione del 4 dicembre 2022.

## Notifiche di sospetti effetti indesiderati dopo la vaccinazione contro il vaiolo delle scimmie in Svizzera

**Dott. Valeriu Toma**

Divisione Sicurezza dei medicinali, Swissmedic

### Introduzione

Il vaccino contro il vaiolo dell'azienda Bavarian Nordic, omologato in Europa e negli Stati Uniti, dal novembre 2022 può essere somministrato in Svizzera in via preventiva a persone particolarmente a rischio di contrarre un'infezione da virus del vaiolo delle scimmie. I Cantoni sono responsabili dell'organizzazione e dell'esecuzione della vaccinazione e stabiliscono dove è possibile farsi vaccinare. L'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) ha pubblicato sul sito web informazioni dettagliate sulla campagna di vaccinazione in corso e sul trattamento in caso di infezione da virus del vaiolo delle scimmie (1).

In Svizzera, la vaccinazione con Jynneos® viene inizialmente effettuata secondo l'utilizzo no-label, vale a dire senza omologazione. Questo significa che Swissmedic non ha omologato il prodotto in Svizzera e che la vaccinazione con Jynneos® è quindi effettuata senza che vi siano informazioni professionali e informazioni destinate ai pazienti specifiche per la Svizzera. Alla fine del 2022, il produttore Bavarian Nordic ha presentato a Swissmedic la domanda di omologazione di Imvanex®, un equivalente vaccino contro il vaiolo.

Swissmedic è responsabile della sorveglianza del mercato dei medicinali omologati, dei medicinali senza obbligo di omologazione nonché dei medicinali non omologati in Svizzera, ma importati in Svizzera (in base a disposizioni derogatorie).

Secondo la legge sugli agenti terapeutici, gli operatori sanitari devono notificare a Swissmedic gli effetti indesiderati gravi o fino allora non conosciuti nonché i fenomeni importanti dal punto di vista medico relativi agli agenti terapeutici (art. 59 cpv. 3 LATer).

La notifica di casi sospetti di effetti indesiderati da parte di operatori sanitari è un importante pilastro della sicurezza dei vaccini. Gli operatori sanitari possono inviare le notifiche direttamente a Swissmedic tramite la piattaforma di notifica EIViS (2, 3).

Anche i privati possono notificare presunti effetti collaterali tramite un portale Internet di Swissmedic (4, 5).

### Risultati

Fino al 5 marzo 2023, Swissmedic ha valutato 39 notifiche di sospetti effetti indesiderati (EI) da medicinali dopo la vaccinazione con Jynneos® e 3 notifiche di casi in relazione al vaccino Imvanex®.

37 (88 %) notifiche di EI dopo la vaccinazione contro il virus del vaiolo delle scimmie provenivano da persone direttamente colpite (pazienti) o da familiari e 5 (12 %) notifiche sono state inviate da operatori sanitari. In 39 (92,9 %) notifiche, le persone colpite erano uomini, che attualmente rappresentano il gruppo di persone a rischio di vaiolo delle scimmie.

Tutte le persone colpite avevano un'età compresa tra i 18 e i 64 anni (in media 39,8 anni). La percentuale di persone di età superiore a 44 anni era del 31 %, mentre il 69 % delle persone colpite aveva un'età compresa tra i 18 e i 44 anni.

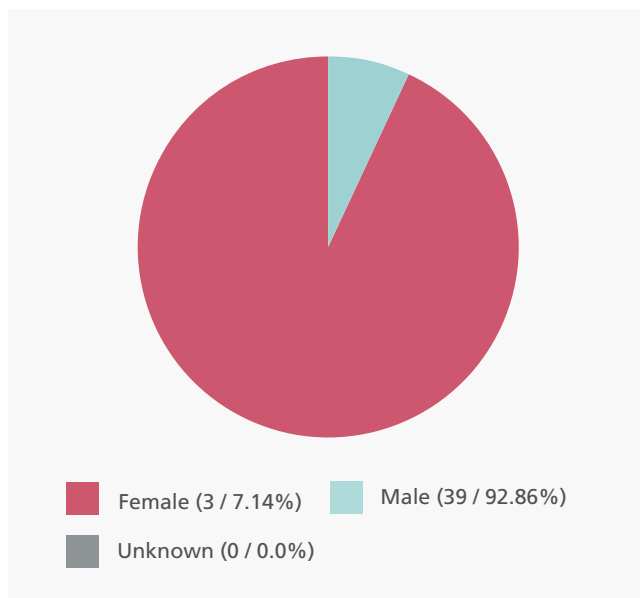


Figura 1: Distribuzione per sesso

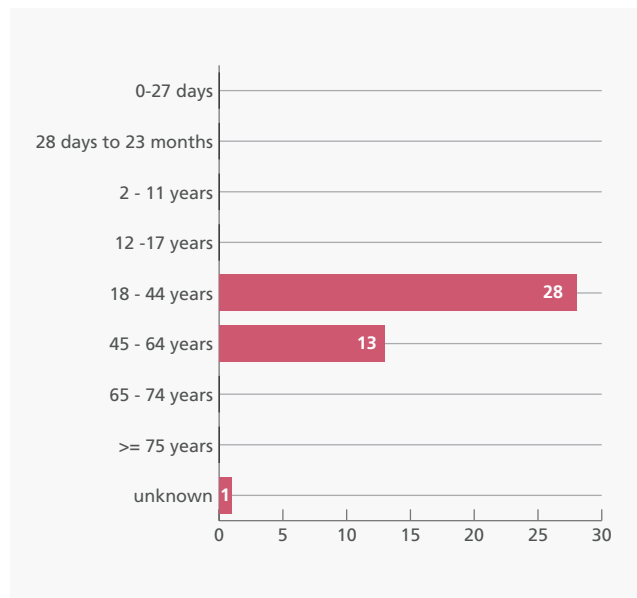


Figura 2: Distribuzione per età

Delle 42 notifiche pervenute, 40 (95,2 %) sono state presentate come «non gravi» e 2 casi sospetti (4,8 %) sono stati classificati come «gravi» dalle persone notificanti. Nella maggior parte dei casi una notifica contiene più di una reazione. In totale sono state notificate 90 reazioni, corrispondenti in media a 2,1 reazioni per notifica.

Reazioni locali in sede di iniezione, cefalea, stanchezza e piressia sono stati gli effetti indesiderati notificati più di frequente.

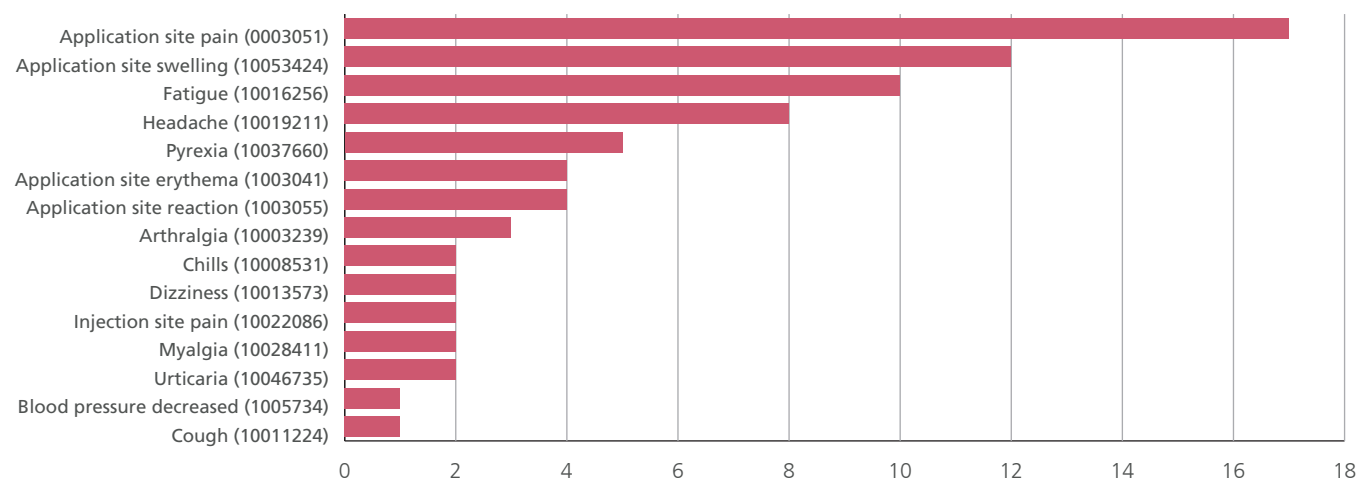


Figura 3: Top 15 preferred terms

## Discussione

Le notifiche finora ricevute e valutate sugli effetti indesiderati della vaccinazione contro il vaiolo delle scimmie in Svizzera sono state per la gran parte non gravi e corrispondono al profilo di rischio noto della vaccinazione utilizzata contro il vaiolo delle scimmie. Dalle notifiche non emergono evidenze di rischi finora sconosciuti del vaccino. Anche un'analisi eseguita dal sistema di farmacovigilanza olandese Lareb su 118 notifiche relative a Imvanex® non ha rilevato nuovi segnali di rischio (6).

La notifica di effetti collaterali o di corrispondenti casi sospetti rappresenta un importante contributo alla sicurezza del vaccino contro il vaiolo delle scimmie. I link ai portali di notifica sono elencati nei riferimenti bibliografici.

## Riferimenti bibliografici

- (1) [Vaiolo delle scimmie: vaccinazione e trattamento \(admin.ch\)](#)
- (2) [Notifiche elettroniche tramite il portale EIViS](#)
- (3) [Notifica di reazioni avverse da medicinali per medici e farmacisti \(swissmedic.ch\)](#)
- (4) [Formulario di notifica per pazienti e familiari](#)
- (5) [Notifica di presunte reazioni avverse da medicinali da parte dei pazienti \(swissmedic.ch\)](#)
- (6) [Overview of reports after monkeypox vaccination \(lareb.nl\)](#)

## Sistema di emovigilanza svizzero

### Errori di trasfusione (IBCT) e near miss

Dott.ssa Julia Engels, Dott. Max Mendez Lopez

Divisione Sicurezza dei medicinali, Emovigilanza, Swissmedic

#### Riassunto

La notifica e l'elaborazione degli errori nella catena trasfusionale rappresentano un'opportunità per aumentare la sicurezza delle trasfusioni. Questi errori includono gli errori di trasfusione (i cosiddetti IBCT, dall'inglese *incorrect blood component transfused*) e gli errori rilevati prima dell'inizio della trasfusione (i cosiddetti *near miss*). L'analisi di questi errori svolge un ruolo significativo nell'emovigilanza. In Svizzera la notifica di tali eventi a Swissmedic è obbligatoria ai sensi della legge federale.

Nel 2021 sono stati notificati 2585 near miss e 49 IBCT, tra cui cinque casi di «prodotto errato trasfuso» (paziente o prodotto errato, compatibilità ABO solo casuale).

#### Introduzione

L'emovigilanza è un insieme di procedure di sorveglianza che comprende l'intera catena trasfusionale, dalla donazione al trattamento del sangue, fino al follow-up epidemiologico dei pazienti (1). Nella precedente edizione di *Vigilance-News* abbiamo presentato una panoramica degli aspetti normativi che regolano il sistema di emovigilanza in Svizzera e ci siamo concentrati sulle reazioni trasfusionali notificate a Swissmedic nel 2021. Oggi rivolgiamo la nostra attenzione alla notifica degli errori nel processo trasfusionale nel 2021.

Gli errori nella catena trasfusionale sono costituiti da errori di trasfusione, noti anche come IBCT (*incorrect blood component transfused*, trasfusione di emoderivato non corretto), ed errori che sono stati rilevati prima dell'inizio della trasfusione, i cosiddetti «near miss» (NM) o «errori senza danno».

Ai sensi dell'art. 58 LATer (legge sugli agenti terapeutici, RS 812.21), Swissmedic è competen-

te per sorvegliare la sicurezza degli agenti terapeutici, inclusi il sangue e i suoi derivati ai sensi dell'art. 4 cpv. 1 LATer. A questo proposito, ai sensi dell'art. 59 cpv. 3 LATer e dell'art. 63 OM (ordinanza sui medicinali, 812.212.21) si devono notificare a Swissmedic i fenomeni e gli effetti indesiderati gravi o fino allora non conosciuti, le osservazioni concernenti altri fatti gravi o fino allora non conosciuti nonché i difetti di qualità rilevanti per la sicurezza degli agenti terapeutici. Ciò include anche gli errori di trasfusione e gli errori di trasfusione evitati per poco (near miss), che il rapporto esplicativo relativo all'ordinanza sui medicinali (pubblicato nel settembre 2018) affronta esplicitamente in questo contesto.

Più specificamente, gli IBCT sono eventi nei quali a un paziente è stato trasfuso un emocomponente che non era destinato a lui, era casualmente compatibile, non era adatto, non era necessario oppure nei quali la trasfusione è avvenuta con un ritardo di tempo significativo (2). A seconda del tipo di errore, l'IBCT ha un alto potenziale di causare morbilità o morte. I near miss sono «errori senza danno» che però comportano fenomeni in cui un processo previsto non è riuscito.

Pertanto, un'analisi strutturata di questi eventi aiuta a identificare le lacune nei meccanismi di sicurezza, le fonti di errori, le barriere efficaci e i potenziali punti di miglioramento, e quindi aumenta la sicurezza delle trasfusioni.



## Errori di trasfusione nel 2021

Swissmedic classifica gli eventi IBCT in base ai criteri definiti dallo SHOT (*Serious Hazards of Transfusion*), il sistema di emovigilanza del Regno Unito – rappresentato nella **tabella 1** (3). Un errore trasfusionale può avere origine in qualsiasi punto della catena trasfusionale: l'ordinazione di un emoderivato, il prelievo del campione di sangue, le analisi di laboratorio, il rilascio dell'emoderivato o la trasfusione stessa. Per l'analisi, le notifiche di errore includono la causa e il tipo di deviazione (p. es. comunicazione,

documentazione, errore tecnico), nonché il rilevamento degli errori e le misure adottate in loco.

In termini di gravità, gli eventi IBCT e NM sono classificati in base al loro danno potenziale o, nel caso dei NM, al rischio di scambi. Per una spiegazione dettagliata della gravità e per ulteriori esempi si rimanda al «Rapporto annuale di emovigilanza 2021» (Pubblicazioni & Manifestazioni, [swissmedic.ch](https://www.swissmedic.ch)).

### Tabella 1: Classificazione degli IBCT

#### Wrong component transfused (WCT)

Cases in which a patient was transfused with a blood product different from the one prescribed (e.g. platelets instead of RBC), in which the blood product was of an incorrect blood group or was intended for another patient (and was ABO/RhD incompatible), or where the blood product was transfused to another patient and was compatible by chance.

#### Specific requirements not met (SRNM)

Cases in which the transfused blood component did not meet the required specifications because of an error (e.g. irradiated products or HLA-matched platelets when indicated). **If the deviation is the result of a deliberate clinical decision (e.g. because of an emergency situation) it is not considered an SRNM** (one exception here is the deliberate administration of Rhesus D-positive blood to Rhesus D-negative recipients in the context of a mass transfusion – this situation should be reported).

#### Handling and storage errors (HSE)

Cases in which a blood product is selected and tested correctly, but its quality or safety are compromised due to errors in handling or storage (e.g. interruption of the cold chain, incorrect thawing of plasma, shelf life exceeded).

#### Avoidable, delayed or under-/over-transfusion (ADU)

ADU is the term used to describe errors in the quantity and timing of transfusions:

**Avoidable transfusions:** Transfusions in which the indication was incorrect, e.g. due to incorrect laboratory results (such as false low haemoglobin or platelet values), errors in transmitting results or incorrect clinical decisions. The term also covers the avoidable use of emergency products (O RhD neg).

**Delayed transfusions:** Clinically indicated transfusions, which were not given or were given with a relevant delay. These include, for example, the delayed provision of blood products in an emergency situation with relevant delays in patient care (e.g. rescheduling of surgery)

**Over-/under-transfusion:** Transfusion of too large or too small a quantity of a product, e.g. due to incorrect prescription or the malfunction of an infusion pump.

#### Right blood, right patient (RBRP)

Incidents in which the transfusion was correct but there were relevant errors in identifying or prescribing the blood products. These include, for example, damaged or incomplete labelling, a missing patient ID bracelet, a missing official prescription or missing signatures.

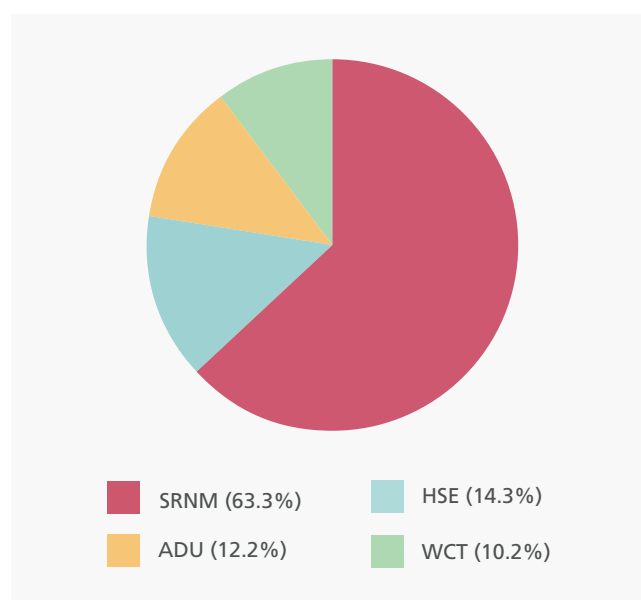


**Figura 1:** Tassi di notifica di IBCT e near miss

Il tasso di notifica per gli IBCT nel 2021 rimane entro la media quinquennale di 0,16/1000 trasfusioni. Nel 2021 il tasso di notifica per i near miss è aumentato (9,1 notifiche per 1000 trasfusioni nel 2021 rispetto a 8,7 nel 2020).

Nel 2021 sono stati notificati a Swissmedic complessivamente 49 IBCT e 2585 near miss, il che corrisponde a tassi di notifica di 0,18/1000 trasfusioni (IBCT) e 9,10/1000 trasfusioni (NM). Nel caso degli IBCT, il

tasso di notifica è leggermente superiore a quello del 2020 (0,14/1000), ma rimane entro la media quinquennale di 0,16/1000 trasfusioni (figura 1).

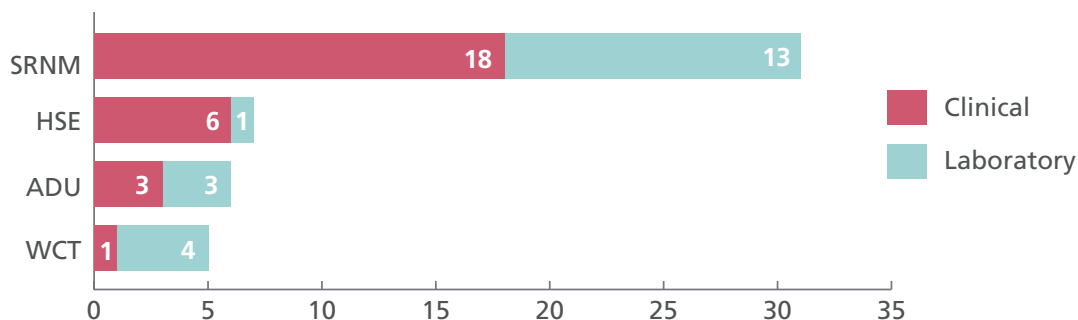


**Figura 2:** Errori di trasfusione/IBCT notificati nel 2021

Gli SRNM rappresentano la categoria di errori di trasfusione/IBCT più comunemente notificati.

All'interno delle sottocategorie di IBCT, gli SRNM hanno rappresentato la maggior parte delle notifiche nel 2021 (n=31; 63,3 %), seguiti dagli HSE (n=7, 14,3 %) (figura 2). La maggioranza degli SRNM si è verificata nel passaggio «scelta del prodotto» (n=26, 84 %), e principalmente si è trattato di un cambiamento del fattore Rhesus D pianificato (trasfusione di sangue rhesus D positivo a pazienti rhesus D negativi; n=11, 35 %). Nel 2021 non sono state notificate trasfusioni ABO incompatibili, mentre tre eventi sono stati riportati con trasfusione ABO casualmente compatibile (6 %).

Nel 2021, la causa di IBCT (tutte le sottoclassi) è stata localizzata nel settore clinico nel 56 % dei casi, con una distribuzione simile nelle sottoclassi di SRNM e ADU. Gli HSE si sono verificati prevalentemente nel settore clinico, mentre la maggior parte dei WCT ha avuto origine in laboratorio (figura 3). La maggior parte dei near miss si è verificata nel settore clinico (preparazione e somministrazione, 96 % in totale), con l'89 % degli errori di grado 3 localizzati nel campo della preparazione clinica. Gli errori sono stati per lo più scoperti in



**Figura 3:** Localizzazione degli IBCT notificati nell'anno 2021

Localizzazione degli eventi IBCT. I numeri rappresentano i numeri assoluti delle notifiche.

laboratorio (81 % delle notifiche di NM), il che illustra l'importanza del controllo sequenziale (e la possibilità di scoprire un errore) in ogni fase del processo trasfusionale.

Diversi fattori o situazioni contribuiscono al verificarsi di errori di trasfusione. Mentre la metà degli IBCT notificati nel 2021 era correlata a un errore umano (51 %), nella maggior parte delle situazioni esistono fattori favorevoli e una mancanza di barriere. Per i cinque casi di «prodotto errato trasfuso (WCT)» sono stati individuati i seguenti fattori favorevoli: situazioni di emergenza con scambi dovuti all'identificazione temporanea del paziente nonché scambi dovuti a prescrizioni orali e alla trasmissione di informazioni (interfaccia).

### Conclusioni

Il miglioramento della sicurezza delle trasfusioni è uno degli obiettivi principali dell'emovigilanza, che cerca di scoprire proattivamente le lacune in termini di sicurezza e le fonti di errore, in modo che possano essere intraprese azioni per ridurre al minimo i rischi. L'analisi strutturata degli IBCT e dei near miss mira a identificare i meccanismi di controllo inefficaci e i punti della catena trasfusionale che possono essere migliorati. Inoltre, singoli esempi possono essere utili per aumentare la consapevolezza nei confronti di processi particolarmente critici. L'elaborazione e la notifica degli errori rappresentano un'opportunità per incrementare la sicurezza delle trasfusioni.

### Riferimenti bibliografici

- (1) EDQM, CD-P-TS Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 2020, Council of Europe.
- (2) S Narayan (Ed), D.P., et al. on behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group, The 2021 Annual SHOT Report. 2022.
- (3) SHOT, SHOT Definitions 2021. 2021.

## Informazioni sul sito web di Swissmedic

### Farmacovigilanza al centro dell'attenzione:

Imparare dalle notifiche di effetti collaterali – casi dalla farmacovigilanza

09.05.2023

Metamizolo e agranulocitosi



11.04.2023

Loperamide e sovradosaggio intenzionale



08.02.2023

Pancreatite da farmaci



26.11.2022

Fluorochinoloni e tendiniti / rotture di tendini



21.11.2022

Amiodarone e ipertiroidismo



Maggiori informazioni sul nostro sito web:  
[www.swissmedic.ch/pv-in-the-spotlight-it](http://www.swissmedic.ch/pv-in-the-spotlight-it)

## Effetti indesiderati dei vaccini anti-COVID-19 in Svizzera

24.02.2023

Notifiche di casi sospetti di effetti indesiderati dei vaccini anti-COVID-19

16 855 notifiche d'EIV analizzate

La panoramica completa è disponibile sul nostro sito web:

[www.swissmedic.ch/covid-19-it](http://www.swissmedic.ch/covid-19-it)



## Healthcare Professional Communication

Alcuni dei siti sono disponibili solo in tedesco/francese

24.05.2023

### **DHPC – Simponi® (golimumab)**

Modifications importantes des remarques concernant la manipulation du stylo prérempli

05.05.2023

### **HPC – Becetamol (propilene glicole)**

La concentration de propilene glicole nell'utilizzo di Becetamol gocce al dosaggio raccomandato nei neonati e nei bambini di età inferiore ai 5 anni supera i valori soglia definiti per il propilene glicole

13.04.2023

### **DHPC – Simulect (basiliximabum)**

Information importante concernant Simulect préparation injectable à 10 mg et 20 mg

01.03.2023

### **DHPC – Inibitori della Janus chinasi (JAK) / Cibinqo® (abrocitinib), Olumiant® (baricitinib), Rinvoq® (upadacitinib) e Xeljanz® (tofacitinib)**

Rischio aumentato di neoplasie maligne, eventi cardiovascolari gravi (MACE), infezioni gravi, trombosi e mortalità globale

09.12.2022

### **DHPC – Mitem 20 mg, poudre pour la préparation d'une solution injectable ou perfusable ou pour l'administration par voie intravésicale**

Levée de la mesure de précaution de la filtration supplémentaire avant administration

## Comunicazioni di carattere generale

17.05.2023

**Autorizzazione d'esercizio di Dr. Heinz Welti AG: revoca della sospensione dell'autorizzazione d'esercizio nella sede di Gebenstorf**

Le attività di fabbricazione e di smercio presso la sede di Bubendorf rimangono sospese

11.05.2023

**Autorizzazione d'esercizio di Amino AG: la fabbricazione di medicinali non sterili nella sede di Gebenstorf è di nuovo consentita**

Le attività di fabbricazione e di smercio presso la sede di Belp rimangono sospese

01.05.2023

**Modifica della guida complementare Conformità alla GMP dei fabbricanti esteri e del formulario Dichiarazione del responsabile tecnico per fabbricanti esteri**

Precisazione delle condizioni per la presentazione dei rapporti di audit

01.05.2023

**Modifica dei formulari per la nuova omologazione e modifica di medicinali veterinari e per uso umano**

Indicazioni sul disegno dello studio e sulle fonti dei dati di RWE nei formulari per le domande

21.04.202

**Swissmedic mette in guardia contro gli stimolanti per l'erezione acquistati da fonti online**

Uomo ricoverato in ospedale dopo l'uso di stimolanti per l'erezione illegali – Swissmedic mette in guardia contro gli stimolanti per l'erezione acquistati su Internet

11.04.2023

**Swissmedic approva la vaccinazione di richiamo bivalente anti-COVID-19 Original/Omicron BA.4-5 di Pfizer AG per persone a partire dai 12 anni di età**

Omologato il vaccino bivalente a mRNA Original/Omicron BA.4-5 (tozinameran/famtozinameran)

04.04.2023

**Update – Avvertenza concernente presunti prodotti vegetali**

Swissmedic mette urgentemente in guardia contro l'assunzione di prodotti dimagranti e di altri presunti prodotti naturali

31.03.2023

**Omologazione e sicurezza dei medicinali veterinari 2022**

Il volantino della divisione Medicamenti veterinari, pubblicato per la prima volta, presenta una panoramica delle attività svolte negli ultimi 3 anni, con particolare attenzione all'anno trascorso.

27.03.2023

**Vaccini anti-COVID-19 Comirnaty® di Pfizer AG: omologazione concessa senza oneri particolari**

Tre formulazioni (numeri di omologazione 68225 e 68710 con 30 e 10 µg/dose) omologate per cinque anni

17.03.2023

**Pubblicazione della eCTD v4.0 Implementation Guide**

Swissmedic pubblica l'Implementation Guide dell'eCTD v4.0. Il pacchetto è ora disponibile per il download.

15.03.2023

**Adattamenti dei modelli Informazione destinata ai pazienti dei medicinali fitoterapeutici e Informazione destinata ai pazienti dei medicinali omeopatici e antroposofici**

I modelli sono stati aggiornati e strutturati meglio

08.03.2023

**Swissmedic omologa a tempo indeterminato la vaccinazione di richiamo bivalente anti-COVID-19 Original/Omicron BA.4-5 di Moderna**

Omologato il vaccino Spikevax bivalente a mRNA Original/Omicron BA.4-5 per persone a partire dai 18 anni di età

03.03.2023

**Omologazioni di medicinali complementari e fitoterapeutici 2022**

Il presente rapporto consente di farsi un'idea sul numero di omologazioni di medicinali complementari e fitoterapeutici con indicazione e di medicinali complementari senza indicazione del 2022.

02.03.2023

**Omologazioni di medicinali per uso umano con nuovo principio attivo ed estensioni delle indicazioni 2022**

47 medicinali per uso umano con nuovi principi attivi omologati

01.03.2023

**Adeguamenti della guida complementare Informazioni sul medicinale per medicinali per uso umano**

Il modello dettagliato dell'informazione professionale e dell'informazione destinata ai pazienti dei medicinali per uso umano viene eliminato

01.03.2023

**Nuova guida complementare Tecnologie mobili per medicinali veterinari e per uso umano**

Disposizioni per l'utilizzo dei codici QR sulle confezioni e sulle informazioni sui medicinali

15.02.2023

**Adeguamento della guida complementare Requisiti formali**

Precisazione in merito ai documenti da presentare in caso di medicinali in co-marketing; le condizioni sono oggetto di una domanda collettiva

13.02.2023

**Aperta la Public Consultation della linea guida ICH M13 «Bioequivalence for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms» in Svizzera**

Swissmedic apre la Public Consultation della linea guida M13 dell'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (linee guida ICH) con scadenza per l'invio dei commenti fissata al 26 maggio 2023

13.02.2023

**Le domande di sperimentazioni cliniche con medicinali e ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products)**

possono essere inoltrate tramite portale a partire dall'inizio dell'estate 2023

10.02.2023

**Importazioni illegali di medicinali nel 2022: molte sequestrazioni confiscate contengono stimolanti per l'erezione**

Meno importazioni illegali di medicinali rispetto all'anno precedente

01.02.2023

**Efficacia degli anticorpi monoclonali contro le varianti di SARS-CoV-2**

23.01.2023

**Validità dei certificati GMP durante la pandemia di COVID-19**

Estensione automatica della scadenza dei certificati GMP dell'EMA

20.01.2023

**Obiettivi strategici 2023-2026**

La strategia 2023-2026 è stata elaborata con metodi di sviluppo riconosciuti e comprovati nella prassi.

17.01.2023

**Chiaro che le autorità collaborano**

Ci sono prodotti e sostanze difficili da classificare. Ad esempio, un prodotto con canapa o estratti di canapa (p.es. un olio di CBD) è un alimento, un agente terapeutico, un cosmetico o un prodotto chimico? A seconda della risposta, si applica un'altra legge o è competente un'altra autorità. Un comitato specializzato composto da rappresentanti di diverse autorità, anche cantonali, offre regolarmente consulenza su tali problemi di delimitazione.

15.01.2023

**Adattamento della guida complementare Omologazione di medicinali per uso umano ai sensi dell'art. 13 LATer**

È possibile l'applicazione dell'art. 13 LATer per le estensioni delle indicazioni temporanee

15.01.2023

**Adattamento delle guide complementari Procedura di omologazione accelerata e Omologazione temporanea per medicinali per uso umano**

Proroga del termine per la finalizzazione del verbale della decisione. Ora è possibile scambiare documenti relativi all'AAA tramite il portale eGov

10.01.2023

**Importazioni illegali di medicinali: Swissmedic mette in guardia contro il rischio di dipendenza da spray nasali e lassativi se utilizzati per un periodo prolungato**

Aumento delle importazioni illegali di spray nasali e lassativi

01.01.2023

**Aggiornamento della guida complementare SwissPAR HMV4**

La parte 5 dell'assessment report Clinical Assessment aperto alle parti non rientra nello SwissPAR

15.12.2022

**Precisazione riguardante la terminologia dei prodotti combinati (medicamenti con una componente costituita da un dispositivo medico)**

Stato attuale e revisione dei documenti normativi

13.12.2022

**Notifica di presunti effetti indesiderati dopo la vaccinazione contro mpox (vaiolo delle scimmie)**

I casi sospetti di effetti collaterali possono essere notificati per via elettronica

02.12.2022

**Vigilanza dei medicinali per uso veterinario nel 2021**

Effetti indesiderati di medicinali per uso veterinario nel 2021

01.12.2022

**Estensione del campo di applicazione delle omologazioni temporanee**

Dal 1° gennaio 2023 saranno possibili anche le estensioni delle indicazioni temporanee

30.11.2022

**Riunione dell'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)**

Lavoro eccellente degli ICH Expert Working Group a Incheon, Repubblica di Corea

28.11.2022

**Aperta la Public Consultation della linea guida ICH M11 «Clinical electronic Structured Harmonised Protocol (CeSHarP)» in Svizzera**

28.11.2022

**Aperta la Public Consultation della linea guida ICH Q5A(R2) «Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin» in Svizzera**

21.11.2022

**Dichiarazione del Consorzio Access sulla fiducia e sul riconoscimento delle ispezioni di buona prassi di fabbricazione (GMP)**

I risultati delle ispezioni GMP tra i membri di Access dovrebbero essere maggiormente presi in considerazione e reciprocamente riconosciuti

L'elenco completo è disponibile alla pagina internet:  
[www.swissmedic.ch/updates-it](http://www.swissmedic.ch/updates-it)









Schweizerisches Heilmittelinstitut  
Institut suisse des produits thérapeutiques  
Istituto svizzero per gli agenti terapeutici  
Swiss Agency for Therapeutic Products

Swissmedic, Istituto svizzero per gli agenti terapeutici  
Divisione Sicurezza dei medicinali  
Hallerstrasse 7  
3012 Berna  
Svizzera  
[www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch)