

FarmaNews n. 5
BOLLETTINO D'INFORMAZIONE
PER MMG E PLS



OTTOBRE–DICEMBRE 2020

A cura di
Ilenia Senesi & Ilenia De Carlo
contributo di Veronica Scurti*



Centro Regionale di Farmacovigilanza
Regione Abruzzo

FARMACOVIGILANZA

- **SELEZIONE DELLE NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI CONCORDATE CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

CONTRACCETIVI ORMONALI

- **COMUNICAZIONI EMA/AIFA**

METOTREXATO_ TOFACITINIB_ ALEMTUZUMAB

- **SELEZIONE DALLA LETTERATURA**

Causality assessment of adverse events following immunization: the problem of multifactorial pathology*

NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI CONCORDATE CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

15.11.2019 _ CONTRACCETTIVI ORMONALI: nuova avvertenza relativa al comportamento suicidario e al suicidio come possibili conseguenze della depressione.

A conclusione della valutazione del segnale di sicurezza condotta a livello europeo e relativo al rischio di comportamento suicidario e di suicidio, associati a depressione, in pazienti che utilizzano contraccettivi ormonali, è stato deciso l'aggiornamento delle informazioni sul prodotto dei contraccettivi ormonali con una nuova avvertenza.

- L'umore depresso e la depressione sono effetti indesiderati ben noti associati all'uso dei contraccettivi ormonali. La depressione può essere grave ed è un fattore di rischio per il comportamento suicidario ed il suicidio
- È necessario che le pazienti contattino il proprio medico in caso di cambiamenti di umore e sintomi depressivi successivi all'inizio del trattamento

Al fine di permettere un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio dei medicinali, è importante la segnalazione delle reazioni avverse sospette. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta, inclusi errori terapeutici. Gli operatori sanitari devono segnalare le sospette reazioni avverse associate a questo prodotto in conformità al sistema di segnalazione spontanea nazionale. Sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse> o direttamente on-line all'indirizzo <http://www.vigifarmaco.it>.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847370/2019.11.15_NII_contraccettivi_ormonali.pdf/8304b6f2-c321-a9e1-975c-c186fda4c753

COMUNICAZIONI EMA di interesse specialistico

25.11.2019 _ LEMTRADA (alemtuzumab): misure per minimizzare il rischio di gravi effetti collaterali

L'EMA raccomanda di limitare l'uso di Lemtrada (alemtuzumab) a causa di segnalazioni di effetti collaterali rari ma gravi, inclusi decessi. Tra gli effetti collaterali si annoverano disturbi cardiovascolari (interessanti il cuore, la circolazione, sanguinamento ed ictus) e disturbi immuno-correlati che possono interessare il sangue e gli organi come polmoni e fegato. In particolare, il medicinale ora deve essere usato come terapia singola negli adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente grave in rapida evoluzione o altamente attiva nonostante un ciclo completo di

trattamento con una terapia modificante la malattia. I pazienti devono assumere Lemtrada solo in un ospedale con pronto accesso alle cure intensive e con specialisti e attrezzature per la diagnosi e la gestione delle reazioni cardiache, cerebrovascolari e della sindrome da rilascio di citochine, nonché di malattie ed infezioni autoimmuni. Il medicinale è controindicato in pazienti con determinate patologie cardiache, circolatorie, emorragiche o con malattie autoimmuni concomitanti diverse dalla sclerosi multipla.

Sarà aggiornata la guida per gli operatori sanitari, il paziente deve ricevere la guida per il paziente di Lemtrada e la scheda di allerta per il paziente e deve inoltre consultare immediatamente il medico se si verificano gravi effetti collaterali.

Queste raccomandazioni sono state emesse dal comitato per la sicurezza dell'EMA (PRAC) ed ora sono state approvate dal comitato per i medicinali umani (CHMP) dell'Agenzia.

Per ulteriore approfondimento si rimanda ai testi integrali delle comunicazioni accessibili ai link sottostanti.

Fonti:

Ultimo aggiornamento 25-11-2019

<https://www.aifa.gov.it/-/comunicazione-ema-su-lemtrada-alemtuzuma-5>

Prima comunicazione 15-11-2019

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/2019.11.15_IT_Lemtrada_Comunicato_EMA.pdf/f3240c5e-c80f-8ec7-76e3-d7be976c9a36

22.11.2019_ METOTREXATO: Raccomandazioni per evitare errori di dosaggio potenzialmente fatali quando si usa per il trattamento di malattie infiammatorie

I Titolari dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio dei medicinali a base di metotrexato, in accordo con l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) desiderano informare che il rischio di errori di dosaggio con i medicinali contenenti metotrexato è ben noto, ma nonostante diverse misure già in atto, questi errori continuano ad essere segnalati. Un'analisi dei dati di sicurezza condotta a livello Europeo ha rilevato che errori di dosaggio a base di metotrexato possono verificarsi in tutte le fasi del trattamento, in particolare, quando il metotrexato è stato impiegato per malattie infiammatorie quotidianamente e non settimanalmente, sono stati segnalati errori di dosaggio con gravi conseguenze, inclusi decessi. Gli operatori sanitari che prescrivono o dispensano metotrexato per malattie infiammatorie devono istruire chiaramente il paziente sul dosaggio del medicinale, che deve essere usato una volta a settimana. Il paziente deve rivolgersi immediatamente al medico in caso di sospetto sovradosaggio. Inoltre, verranno introdotte ulteriori misure per prevenire errori di dosaggio, incluse avvertenze ben evidenti sul confezionamento esterno e interno ed aggiornamenti del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e del Foglio Illustrativo.

Se il paziente ritiene di aver assunto una dose maggiore di quella prescritta, deve rivolgersi immediatamente al medico. I sintomi di overdose sono ad esempio mal di gola, febbre, ulcere nella bocca, diarrea, vomito, eruzioni cutanee, perdita di sangue o debolezza inconsueta.

Il metotrexato ha una duplice indicazione terapeutica: per il trattamento del cancro (può richiedere la somministrazione giornaliera) e delle malattie infiammatorie, incluse l'artrite reumatoide, la psoriasi e la malattia di Crohn (che richiedono l'impiego del metotrexato una volta alla settimana).

Le compresse saranno disponibili soltanto in confezioni in blister, in ogni confezione sarà presente una scheda per il paziente e gli operatori sanitari riceveranno materiali educazionali.

Si ricorda e si invita alla segnalazione di reazioni avverse sospette o errori terapeutici attraverso il sistema nazionale di segnalazione spontanea dell'AIFA. Sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse> o direttamente online all'indirizzo <http://www.vigifarmaco.it>.

Per ulteriore approfondimento si rimanda al testo integrale della comunicazione accessibile al link sottostante.

Fonte:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847370/2019.11.22_NII_methotrexato.pdf/663115ce-a8dc-5d71-2792-a4a6d700faa5

22.11.2019_XELJANZ: deve essere usato con cautela in tutti i pazienti ad alto rischio di sviluppare coaguli di sangue

L'EMA ha concluso che Xeljanz (tofacitinib) può aumentare il rischio di sviluppare coaguli di sangue nei polmoni e nelle vene profonde in pazienti già ad alto rischio, ovvero nel caso in cui il paziente soffra di insufficienza cardiaca, abbia avuto un attacco di cuore, abbia un disordine ereditario della coagulazione o se si siano manifestati coaguli di sangue in passato. Tofacitinib deve essere usato con cautela nei pazienti con noti fattori di rischio per VTE (tromboembolismo venoso), indipendentemente dall'indicazione e dal dosaggio. Non è raccomandato (salvo che non sia disponibile un trattamento alternativo adeguato) l'uso di tofacitinib 10 mg due volte al giorno per il trattamento di mantenimento in pazienti con colite ulcerosa che hanno fattori di rischio di VTE. Inoltre, per il trattamento dell'artrite reumatoide e dell'artrite psoriasica, non deve essere superata la dose raccomandata di 5 mg due volte al giorno.

Tra i pazienti a rischio sono inclusi coloro che hanno avuto un infarto o insufficienza cardiaca, cancro, disordini ereditari della coagulazione del sangue o una storia di coaguli di sangue, nonché pazienti che assumono contraccettivi ormonali combinati o terapia ormonale sostitutiva, che sono sottoposti a interventi chirurgici importanti o sono immobili. Ulteriori fattori di rischio da prendere in considerazione sono l'età, il diabete, l'obesità (BMI > 30), la condizione di fumatore e l'ipertensione. Xeljanz (tofacitinib) è stato autorizzato per la prima volta nel 2017 per il trattamento di pazienti adulti con artrite reumatoide da moderata a grave e successivamente nel 2018 il suo uso è stato esteso al trattamento di pazienti adulti con artrite psoriasica e colite ulcerosa grave.

La guida per il medico e la scheda di allerta per il paziente verranno aggiornate con l'inserimento di consigli per ridurre al minimo il rischio di coaguli di sangue.

Per ulteriore approfondimento si rimanda ai testi integrali delle comunicazioni accessibili ai link sottostanti.

Fonti:

Ultima comunicazione 22-11-2019

<https://www.aifa.gov.it/-/comunicazione-ema-su-xeljanz-tofacitini-7>

Comunicazione 15-11-2019

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/2019.11.15_IT-Xeljanz_public_health_communication.pdf/b637ca42-8f56-29d6-c717-d2b6948a9008

Comunicazione 31-10-2019

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/Xeljanz_IT_Com-EMA_31.10.2019.pdf/e5dacf62-6ce7-951c-0504-8302fdd1b641

SELEZIONE DALLA LETTERATURA

Sintesi da: **Causality assessment of adverse events following immunization: the problem of multifactorial pathology [version 2; peer review: 3 approved, 1 approved with reservations]**

Paolo Bellavite

Department of Medicine, Section of General Pathology, University of Verona Medical School, Verona, 37134, Italy

<https://doi.org/10.12688/f1000research.22600.2>

<https://f1000research.com/articles/9-170/v2>

L'articolo affronta il problema della valutazione del nesso di causalità tra l'insorgenza di una reazione avversa e la vaccinazione. Secondo l'autore le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) dovrebbero essere rivalutate e revisionate, soprattutto perché le politiche di Salute Pubblica di alcuni Paesi prevedono programmi di vaccinazione obbligatori, contemplando al tempo stesso risarcimenti per eventuali eventi avversi successivi all'immunizzazione che provocano gravi reazioni o danni permanenti, rimborsando anche ai familiari in caso di morte del paziente.

Un Evento Avverso successivo alla somministrazione del vaccino (AEFI), è qualsiasi evento che segue la vaccinazione e che non necessariamente ha una relazione causale con la somministrazione del vaccino stesso. La maggior parte delle reazioni avverse è dovuta ad una risposta immunitaria o infiammatoria errata: le reazioni, occasionalmente severe, sono associate con molti fattori endogeni ed esogeni che interagiscono in maniera complessa.

La Causalità è la relazione tra due eventi, di cui il secondo è conseguenza del primo. Le linee guida dell'OMS riconoscono che i fattori scatenanti possono essere molteplici e possono sia far precipitare l'effetto che facilitare l'insorgenza dell'evento stesso.

Lo sviluppo della medicina della complessità vede le patologie come un puzzle in cui diversi fattori genetici, agenti infettivi, stili di vita concorrono allo sviluppo della stessa.

La complessità delle reazioni ai vaccini

Un vaccino può causare reazioni avverse gravi per tre motivi principali:

- Contaminazioni o difetti di produzione del preparato
- Errori di somministrazione come ad esempio l'iniezione in vene accidentale o in prossimità di un plesso nervoso, ecc;
- Reazioni anormali dovute ad un eccessivo stress biologico a seguito dell'inoculo di materiale estraneo o di virus attenuati

Risposta immune innata. Subito dopo la somministrazione del vaccino si attiva una reazione infiammatoria localizzata al sito di iniezione, che coinvolge fagociti, macrofagi e monociti: l'infiammazione che si determina, provoca la produzione di citochine. La fase infiammatoria diventa patologica quando è *in eccesso* e gli eventi avversi superano le reazioni favorevoli e protettive. Ad esempio la febbre, reazione normale necessaria per attivare l'immunità e uccidere i virus, diventa patologica se supera i 39,5° C poiché può causare convulsioni.

Risposta immunitaria adattiva. Il secondo step a seguito dell'inoculo del vaccino è l'attivazione del sistema immunitario attraverso la presentazione dell'antigene ai linfociti da parte dei fagociti mononucleari. In questa fase possono svilupparsi reazioni patologiche dovute a iper-immunizzazione, autoimmunità, allergia e danni da infezioni (questo può capitare in pazienti immunocompromessi a cui vengono somministrati vaccini contenenti virus vivi). Le reazioni da iper-immunizzazione si verificano a seguito di richiami ripetuti e se il paziente era già stato immunizzato con le precedenti somministrazioni potrebbero verificarsi tali reazioni.

I vaccini sono stati a lungo ritenuti colpevoli di scatenare reazioni autoimmunitarie come ad esempio la trombocitopenia immunitaria da vaccino Morbillo-Parotite-Rosolia, la sindrome di Guillain-Barré a seguito della somministrazione del vaccino anti-influenzale, l'artrite reattiva dopo il vaccino per l'epatite B e altre malattie autoimmunitarie a seguito del vaccino contro il Papilloma Virus.

La valutazione dell'associazione tra AEFI con l'insorgere di una patologia autoimmunitaria è molto difficile e può dipendere da diversi fattori, quali ad esempio la risposta immunitaria ai vari componenti del vaccino.

L'insorgenza della sindrome autoimmunitaria post vaccinazione è di fatto associata ad una predisposizione genetica che può favorire l'insorgenza di tali reazioni, come ad esempio HLA-DRB1 o HLA-DRB4: i componenti del vaccino possono scatenare autoimmunità a causa della somiglianza tra la sequenza delle proteine dell'antigene e quelle di alcuni componenti dell'organismo o dei recettori HLA. La produzione di vaccini con sequenze specifiche di patogeni potrebbe in futuro portare a ridurre la cross-reattività ma al momento questo approccio resta ancora utopistico.

Sarebbe inoltre importante, sottolinea l'autore, ridurre la quantità di sali di alluminio presente negli adiuvanti al fine proprio di diminuire l'infiammazione locale e la risposta immunitaria sistemica, a favore di adiuvanti meno capaci di attivare l'auto infiammazione e le reazioni neurolesive.

Suscettibilità genetica

Il fatto che determinate reazioni insorgano solo in alcuni individui suggerisce che in molti di questi casi siano presenti fattori che predispongono ad una risposta immunitaria eccessiva o errata. Le condizioni genetiche che predispongono a tali reazioni sono diverse come ad esempio l'immunodeficienza congenita, la tendenza all'epilessia, un deficit di enzimi e inibitori della detossificazione, ecc.

Il microbioma

Il microbioma così come la barriera intestinale sono da considerarsi dei fattori molto importanti nell'insorgenza di reazioni infiammatorie. Le endotossine batteriche che vengono rilasciate dall'intestino nel caso di un'aumentata permeabilità della parete intestinale (come ad esempio in caso di disbiosi) potrebbero favorire la self-reattività, un'infiammazione cronica e danno tissutale nei soggetti predisposti. Il ruolo del microbioma è importante nel determinare l'insorgenza delle reazioni avverse da vaccini, poiché è possibile che un'alterazione della salute intestinale possa provocare un rilascio di endotossine nel circolo generale, aumentando la suscettibilità ai vaccini. Questa condizione di base andrebbe valutata poiché potrebbe di fatto predisporre a serie reazioni infiammatorie.

Le linee guida WHO

Le linee guida WHO sono state pubblicate nel 2013 e aggiornate nel 2018. La valutazione considera tutte le altre possibili cause che hanno determinato l'insorgenza della reazione che non siano il vaccino stesso. Cioè cercano eventuali fattori concomitanti che possano aver determinato l'insorgenza della reazione stessa. Il processo di valutazione considera tutte le possibili altre cause, anche in presenza di una plausibilità biologica e una compatibilità temporale.

Il **primo step** intende determinare se la reazione è **eleggibile**, cioè se sussistono i criteri minimi per la valutazione della causalità, come la presenza di una chiara diagnosi.

Il **secondo step** che corrisponde alla checklist, effettua una review sistematica delle informazioni disponibili per concentrarsi sugli aspetti causali della AEFI.

Infine, un algoritmo sintetizza l'intero processo concettuale e metodologico in 4 steps.

Nell'articolo viene valutato tale processo e i suoi possibili limiti, alla luce delle nuove conoscenze che vedono come multifattoriale la natura delle malattie infiammatorie e immunitarie indotte dai vaccini, tenuto conto anche delle conoscenze emergenti circa la suscettibilità genetica alle reazioni stesse.

Note 1. Le altre cause

Lo step 1 intende valutare se vi siano altre cause che possano aver provocato la reazione, con la domanda "Ci sono evidenze robuste a favore di altre cause?" come ad esempio altre patologie concomitanti o anomalie congenite che possano aver causato l'evento. Si cercano evidenze "forti": il problema è che non viene data una definizione chiara e questo può causare errori di interpretazione.

Un criterio è definito forte quando l'effetto segue la causa; è definito debole quando non c'è correlazione forte: la causa o le cause sono seguite dagli effetti in maniera probabilistica. In questi casi non si parla di cause ma di fattori di rischio: la prospettiva multifattoriale ci dà un'idea della probabilità che uno o più fattori svolgano un ruolo nell'insorgenza della reazione.

La prospettiva multifattoriale che deriva dall'osservazione delle reazioni avverse da vaccino e dalle recenti conoscenze di patologie e immunopatologia, presuppone che la definizione di un'associazione causale forte avvenga su base probabilistica.

Note 2. Plausibilità biologica e finestra temporale

Il secondo step dell'algoritmo include la valutazione degli elementi positivi in favore di una relazione causale consistente, considerando la plausibilità biologica e la finestra temporale entro la quale avviene la reazione.

Se sussistono quindi tali condizioni in favore di un ruolo del vaccino nello sviluppo della reazione, allora l'associazione causale è da considerarsi "consistente". Le persone che hanno danni da vaccino probabilmente sono "soggetti predisposti" per via della presenza di fattori di rischio – genetici o acquisiti- che a seguito della destabilizzazione che qualsiasi vaccino causa all'organismo, sviluppano la reazione/malattia. La correlazione tra malattia e vaccinazione sussiste se:

- Lo stesso tipo di reazione è già stata descritta in precedenza a seguito di altre vaccinazioni;
- Il soggetto è portatore di una propensione a quella particolare patologia.

Per quanto riguarda la finestra temporale le linee guida dell'OMS non indicano una finestra temporale precisa entro la quale debba insorgere la malattia o la patologia cronica a seguito di una vaccinazione. Molte volte il nesso di causalità viene escluso perché troppo stretto l'arco temporale considerato.

Nell'articolo l'autore auspica che nelle prossime revisioni delle linee guida, l'OMS consideri un tempo sufficientemente ragionevole di insorgenza delle malattie croniche a seguito di una vaccinazione (verosimilmente un periodo di 24 mesi), in modo da non escludere le insorgenze tardive, e che invece un intervallo di tempo ristretto sia mantenuto nelle valutazioni del nesso per le reazioni acute (ipertermia, convulsioni febbrili, anafilassi).

Note 3. La Letteratura

Nella fase tre dell'algoritmo, l'utente deve rispondere alla seguente domanda: "C'è una forte evidenza contro l'associazione causale? Ci sono evidenze pubblicate (revisioni sistematiche, Cochrane reviews, ecc..) contro l'associazione causale tra vaccino e l'evento?"

In pratica se esistono prove pubblicate di non associazione tra la patologia e la precedente vaccinazione, allora tali argomentazioni saranno usate per escludere che la vaccinazione abbia causato la reazione.

Nota 4. La categorizzazione finale.

Il processo di valutazione termina con una valutazione generale che attribuisce uno dei seguenti giudizi:

- l'associazione causale è definita "**consistente**" poiché l'associazione tra evento e vaccinazione è plausibile;

- se ci sono altre possibili cause della reazione la associazione allora è ritenuta “**inconsistente**”
- se le evidenze sono insufficienti per supportare una relazione causale e soprattutto in presenza di fattori di confondimento, allora la relazione è definita “**indeterminata**”;
- la relazione è “**inclassificabile**” quando le informazioni necessarie per la valutazione non sono disponibili.

L'approccio concettuale dell'OMS nel definire le linee guida in questione è di procedere per esclusione alla ricerca di altre cause oltre alla vaccinazione, che possano aver determinato la reazione. Ma considerando che la reazione anomala ad una vaccinazione ha origini multifattoriali, l'autore ritiene che non sia corretto procedere in tal senso. Ad esempio nel caso dell'insorgenza di patologie autoimmuni successive alle immunizzazioni possono essere slatentizzate delle condizioni preesistenti: in questi casi è molto complicato stabilire se vi sia un nesso di causalità e spesso si arriva ad una conclusione di associazione non determinabile.

La valutazione effettuata tramite l'algoritmo dell'OMS, basata essenzialmente su un rapporto causa-effetto che non tiene conto della natura multifattoriale dell'infiammazione e del fenomeno immunitario, molto spesso secondo l'autore dell'articolo, può condurre a degli errori specie nelle situazioni in cui il vaccino è una concausa.

Una possibile correzione in tal senso potrebbe essere l'esplicitare, nello step 1, che le altre cause possono essere considerate una ragione per escludere l'associazione causale con il vaccino quando sono indipendenti dall'azione biologica del vaccino, cioè si deve poter escludere che al momento della vaccinazione le altre cause abbiano interagito con il vaccino nel determinare l'insorgenza della reazione. Così come l'analisi della letteratura scientifica dovrebbe essere effettuata non tanto per cercare criteri di esclusione, quanto per trovare tutte le evidenze disponibili contro il ruolo del vaccino nello sviluppo della reazione avversa.

In conclusione, sebbene tutti i vaccini autorizzati siano sicuri per la maggior parte delle persone, in alcuni casi possono insorgere degli eventi avversi, alcuni dei quali seri o addirittura fatali. La possibilità di raccogliere la maggior quantità di dati sulla frequenza delle reazioni, può contribuire a ridurre i rischi, assicurando la popolazione e contribuendo a fornire utili informazioni per pianificare e sviluppare strategie di salute pubblica adeguate e sicure. In quest'ottica sarebbe auspicabile un'implementazione delle linee guida OMS, soprattutto perché in alcuni contesti è l'unico algoritmo utilizzato nella valutazione dell'associazione tra vaccino e reazione avversa.

Nel ricordare agli operatori sanitari della **ASL di Teramo** l'importanza di segnalare le reazioni avverse in accordo con il Sistema nazionale di segnalazione spontanea, si raccomanda di utilizzare esclusivamente la casella postale **farmacovigilanza@aslteramo.it**



CENTRO REGIONALE DI FARMACOVIGILANZA ABRUZZO

Sant'Omero
via alla Salara s.n.c.

Ruolo			
Responsabile	Ilenia Senesi	0861. 888550	ilenia.senesi@aslteramo.it
Farmacista	Ilenia De Carlo	0861. 888522	ilenia.decarlo@aslteramo.it
Referente Vaccinovigilanza	Francesca Sanità		francesca.sanita@ausl.pe.it
Farmacista	Veronica Scurti		veronica.scurti@aslteramo.it
			crfv@aslteramo.it