

SORVEGLIANZA POST-MARKETING DI NUSINERSEN: ANALISI COMPARATIVA SUI DATI DI SICUREZZA TRA GLI STUDI REGISTRATIVI E IL DATABASE DI EUDRAVIGILANCE

TACI X.(1), FAORO S.(2), REALDON N.(1), VENTURINI F.(2)

1) UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

2) UOC FARMACIA OSPEDALIERA, AZIENDA OSPEDALIERA PADOVA

INTRODUZIONE

L'atrofia muscolare spinale (SMA) è una malattia genetica caratterizzata da una progressiva atrofia muscolare grave. La terapia di elezione è rappresentata dal Nusinersen, oligonucleotide antisense in commercio dal 2017. La maggior parte delle informazioni inerenti al suo profilo di sicurezza sono state raccolte da trial clinici condotti in condizioni controllate su un numero limitato di soggetti. Scopo del presente lavoro è confrontare i dati di sicurezza raccolti durante gli studi clinici con i segnali di sicurezza raccolti nel database di Eudravigilance nel periodo 2017-2021.

RISULTATI

Nella revisione sono riportate n. 231 segnalazioni, mentre nel database di Eudravigilance sono riportate un numero pari a n. 1941 segnalazioni per Nusinersen. La FIG.1 riporta le SOC indicate nello studio integrato e ne confronta le percentuali rispetto al numero di segnalazioni totali per ciascuna categoria.

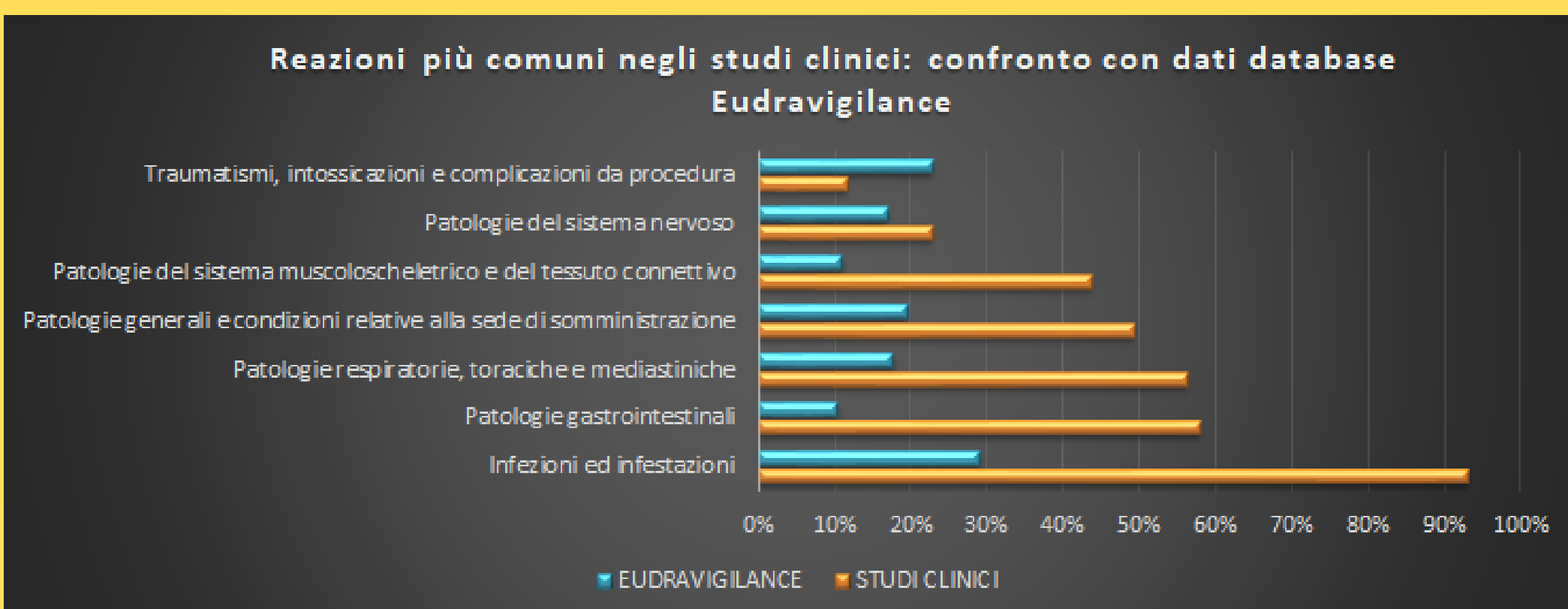


TABELLA 1. Confronto tra le ADR riportate più frequentemente (contenute in più del 10% delle segnalazioni) negli studi clinici vs database Eudravigilance.

Studi registrativi			Database Eudravigilance		
Gruppo di reazioni SOC	Numero eventi segnalati per categoria SOC	%	Gruppo di reazioni SOC	Numero eventi segnalati per categoria SOC	%
Infezioni ed infestazioni	215	93%	Infezioni ed infestazioni	564	29%
Patologie gastrointestinali	134	58%	Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	444	23%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	130	56%	Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	379	20%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	114	49%	Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	345	18%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	101	44%	Patologie del sistema nervoso	330	17%
Patologie del sistema nervoso	53	23%	Esami diagnostici	267	14%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	27	12%	Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	214	11%
			Patologie gastrointestinali	203	10%
Totale segnalazioni	231		Totale segnalazioni	1941	

Nel database Eudravigilance sono menzionate 18 categorie SOC con una frequenza di segnalazione inferiore al 10%, tra cui le più rappresentate sono:

- Patologie cardiache (5%),
- Disturbi del metabolismo e della nutrizione (5%),
- Patologie renali e urinarie (4%)



BIBLIOGRAFIA

1. D'Amico A, et al. Spinal muscular atrophy. Orphanet J Rare Dis. 2 novembre 2011;6(1):71.
2. Darras BT, et al. An Integrated Safety Analysis of Infants and Children with Symptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Nusinersen in Seven Clinical Trials. CNS Drugs. settembre 2019;33(9):919-32.
3. Banca dati europea delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci - Disponibile su: <https://www.adrreports.eu/it/search.html>

MATERIALI E METODI

I dati inerenti al profilo di sicurezza provengono:

1. in fase di sperimentazione da una revisione di sette studi clinici condotti su neonati e bambini con SMA.
 2. in fase post-marketing dal database Eudravigilance.
- Le ADR sono espresse secondo il livello gerarchico più alto della terminologia MedDRA cioè la Classificazione per sistemi ed organi (SOC).
 - Per rendere confrontabili i dati tra la revisione degli studi e il database di Eudravigilance, si è calcolata la percentuale delle singole tipologie di ADR rispetto al numero totale di segnalazioni delle rispettive raccolte dati.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

La presente analisi descrittiva conferma che il tipo e la frequenza dei segnali di sicurezza più frequenti in Eudravigilance relativi a Nusinersen (FIG1) sono sovrapponibili alle ADR notificate in fase di sperimentazione, ad eccezione della SOC Esami Diagnostici non riscontrata come frequente durante i trial clinici.

Tuttavia, questa ultima voce andrebbe valutata anche alla luce delle limitazioni nella raccolta dei segnali in Eudravigilance in quanto una segnalazione può contenere più di una ADR, anche appartenente alla stessa SOC.

Il database Eudravigilance si dimostra un buon strumento di rilevazione dei segnali di farmacovigilanza, ma non consente una stima del numero di segnali su numero di pazienti esposti al farmaco. Considerata l'importanza della segnalazione post-marketing, sarebbe auspicabile, quindi, che gli stessi Centri di Riferimento per le Malattie Rare promuovessero lo sviluppo di studi prospettici con l'obiettivo di monitorare il profilo di sicurezza di questo tipo di medicinali in real-life.