

UNO STUDIO DI FARMACOVIGILANZA POST-MARKETING SU AVAPRITINIB: ANALISI DEL DATABASE DEL SISTEMA DI SEGNALAZIONE DEGLI EVENTI AVVERSI DELLA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION DEGLI STATI UNITI

a cura del Dott. Alessandro Maugeri

TAKE HOME MESSAGES

- Avapritinib è un inibitore della chinasi KIT utilizzato per la terapia dei tumori stromali gastrointestinali (GISTs);
- Gli eventi avversi più riportati sono affaticamento, nausea e diarrea, e colpiscono maggiormente i soggetti tra i 60 e gli 80 anni;
- Particolare attenzione deve essere riservata agli uomini in questa fascia di età poiché più soggetti ad eventi avversi seri o fatali, che compaiono nei 30 giorni dall'inizio del trattamento.

INTRODUZIONE

Avapritinib è stato approvato dalla FDA statunitense come il primo farmaco mirato per i tumori stromali gastrointestinali (GISTs) (Rong et al., 2023). È un inibitore orale altamente specifico della chinasi KIT e del recettore alpha del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFRA). Avapritinib è efficace nell'inibire le mutazioni del gene per il PDGFRA associate alla resistenza alla terapia attualmente approvata. Nel 2021, la FDA ha anche approvato avapritinib per il trattamento di pazienti adulti con mastocitosi sistemica avanzata (AdvSM), compresa la mastocitosi sistemica aggressiva (ASM), la mastocitosi sistemica con neoplasia ematologica associata (SM-AHN) e la leucemia a mastociti (MCL) (Rong et al., 2023). Ciò amplia l'uso di avapritinib per il trattamento di altre condizioni oltre al GIST, offrendo nuove opzioni terapeutiche per i pazienti affetti da AdvSM.

Gli studi clinici precedenti hanno evidenziato che gli effetti avversi più comuni dell'avapritinib sono l'edema, la diarrea, la nausea e l'affaticamento/debolezza, ma non sono stati riportati decessi correlati al trattamento (De Angelo et al., 2021; Gotlib et al., 2021). Tuttavia, queste evidenze si basano principalmente su studi controllati randomizzati condotti prima dell'immissione in commercio e su alcuni casi segnalati successivamente. Mancano quindi dati sulla sicurezza provenienti dal mondo reale. Per affrontare questa lacuna, è stato condotto uno studio utilizzando il database FAERS, che raccoglie segnalazioni di eventi avversi ed errori terapeutici riguardanti farmaci e prodotti terapeutici biologici. L'analisi del database ha permesso di valutare la sicurezza dell'avapritinib in una vasta popolazione di pazienti nel mondo reale. È importante

promuovere una rivalutazione della sicurezza dei farmaci dopo l'immissione in commercio, e l'utilizzo del database FAERS come strumento fondamentale per ottenere informazioni sui rari eventi avversi.

METODI

Fonte dei dati

In questo studio sono state incluse tutte le segnalazioni registrate nel FAERS da gennaio 2004 a giugno 2022. Il dataset FAERS è composto da sette tabelle di dati: informazioni demografiche e amministrative sui pazienti (DEMO), informazioni sui farmaci (DRUG), eventi avversi (REAC), esiti dei pazienti (OUTC), fonti delle segnalazioni (RPSR), date di inizio e fine della terapia farmacologica (THER) e indicazioni d'uso o diagnosi (INDI). Sono stati rimossi i duplicati dai dati in base ai seguenti criteri: (1) se gli ID dei casi erano uguali, è stato selezionato il report con l'ID primario più grande; (2) se l'ID primario era uguale, è stato considerato un errore e questi record sono stati esclusi. Dopo aver eliminato i duplicati, gli eventi avversi (AE) correlati ad avapritinib sono stati confrontati con tutti gli altri farmaci nella stessa finestra temporale.

Identificazione degli AE e dei farmaci

Gli eventi avversi (AE) analizzati in questo studio sono stati analizzati nei file REAC. Tutti gli eventi sono stati codificati utilizzando i termini preferiti (PT) del Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, versione 25.0). Avapritinib e Ayvakit (nome commerciale) sono stati utilizzati come parole chiave dei nomi dei farmaci per l'estrazione dei dati.

Estrazione dei dati e analisi statistica

Per valutare se il farmaco fosse significativamente associato a un AE o meno, è stato calcolato il reporting odds ratio (ROR), il proportional reporting ratio (PRR), l'information component (IC) e l'empirical Bayes geometric mean (EBGM) basati sull'analisi della disproporzionalità e sull'analisi bayesiana.

In primo luogo, è stata eseguita un'analisi descrittiva per riassumere le caratteristiche cliniche dei pazienti con AE associati ad avapritinib estratti dal database FAERS. In secondo luogo, il time-to-onset (espresso in giorni) degli AE associati ad avapritinib è stato definito come l'intervallo tra EVENT_DT (data di insorgenza dell'evento avverso) e START_DT (data di inizio dell'uso di avapritinib). Inoltre, l'FDA classifica i casi in categorie gravi e non gravi. I casi gravi comprendono la morte, l'ospedalizzazione, la disabilità e gli eventi pericolosi per la vita. Sono stati confrontati la distribuzione del sesso, i tipi di AE e il tempo di insorgenza tra le segnalazioni con esiti gravi e non gravi. Il test del chi-quadro (χ^2) è stato utilizzato per analizzare i dati relativi a sesso, età e tempo di insorgenza. La significatività statistica è stata determinata a $P < .05$ con intervalli di confidenza del 95%.

RISULTATI

Analisi descrittiva

Dopo la rimozione dei duplicati, nel database FAERS è stato trovato un totale di 3120 casi correlati ad avapritinib. In dettaglio, 1572 erano individui di sesso maschile (50.38%), 1505 di sesso femminile (48.24%) e 43 casi (1.38%) non specificati. L'analisi ha mostrato che 433 casi sono stati segnalati nel 2020, 1287 nel 2021 e 1400 nella prima metà del 2022. Il numero più alto di segnalazioni è stato presentato nel giugno 2022. La fascia d'età in cui è più probabile che si verificano AE è quella compresa tra i 60 e gli 80 anni (Figura 1).

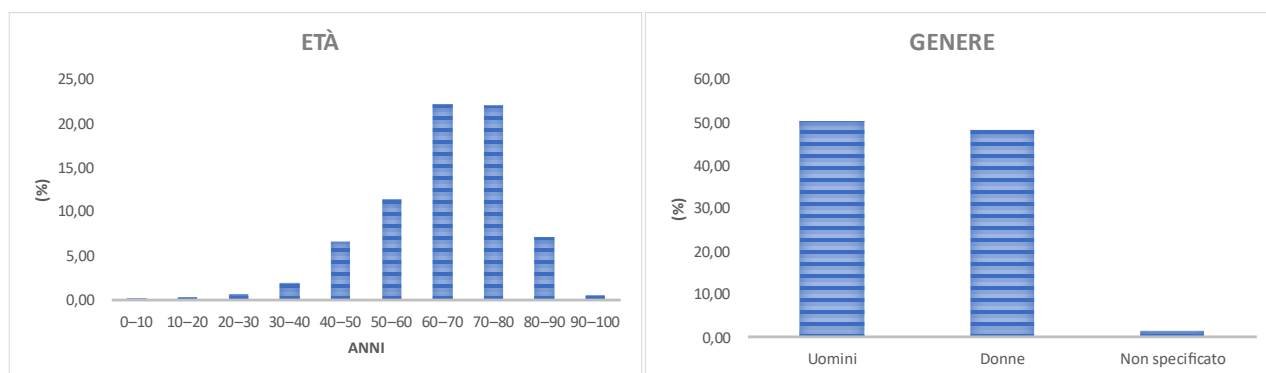


Figura 1. Caratteristiche cliniche dei pazienti con AE associati ad avapritinib.

Complessivamente, sono state rilevate 331 diverse segnalazioni di AE, come affaticamento, nausea e diarrea. Non sono state identificate differenze significative tra i due sessi.

Dei 3120 casi correlati ad avapritinib, 1823 segnalazioni sono state associate a report accurati sulla data di insorgenza delle AE e sulla data di inizio di avapritinib. Il tempo mediano di insorgenza delle AE correlate ad avapritinib è stato di 46 giorni (intervallo interquartile [IQR]: 2-276 giorni). In particolare, il 44% delle AE si è verificato entro 30 giorni dall'inizio di avapritinib.

AE correlate all'emorragia

Per studiare l'associazione tra emorragia e avapritinib, sono stati analizzati 89 casi di AE correlati all'emorragia non rilevando differenze significative tra gli AE correlati all'emorragia e il sesso, l'età e il tempo di insorgenza.

AE gravi rispetto a quelle non gravi

È stato riscontrato che i maschi avevano una probabilità significativamente maggiore di soffrire di AE gravi rispetto alle femmine ($\chi^2 = 8,9$, $P = .003$). C'era anche una differenza significativa tra la distribuzione dell'età

e la gravità ($\chi^2 = 23,447$, $P = .005$). Al contrario, il tempo di insorgenza non differiva significativamente tra i gruppi ($\chi^2 = 45,796$, $P = .200$).

Decessi dovuti alle AE associate ad Avapritinib

Tra tutti i casi segnalati, ci sono stati 87 decessi, pari allo 0,279% della popolazione in studio. Tra tutti i decessi, i maschi erano significativamente più numerosi delle femmine ($\chi^2 = 4,043$, $P = .044$). L'analisi ha anche mostrato che il gruppo di età e il tempo di insorgenza erano entrambi correlati al decesso ($\chi^2 = 47,853$, $P < .001$; $\chi^2 = 62,86$, $P < .001$, rispettivamente; Figura 2).

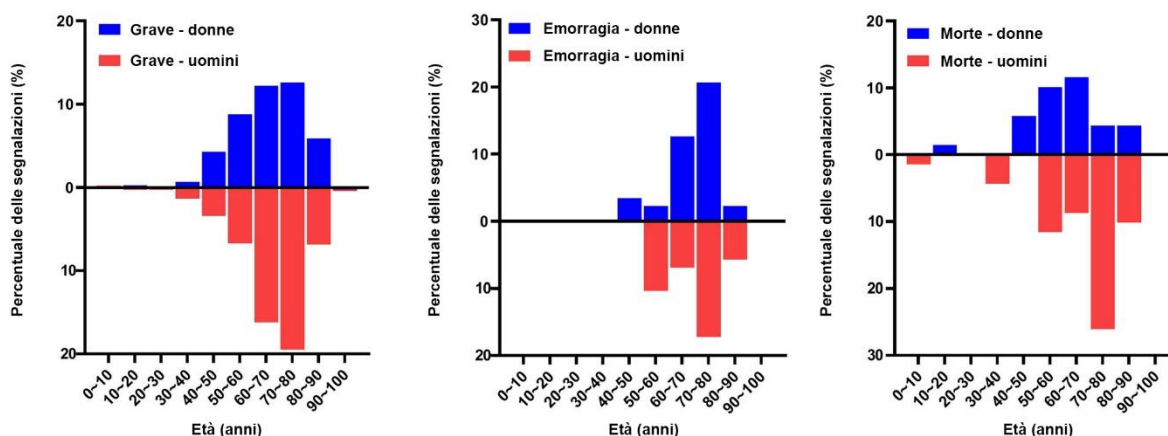


Figura 2. Percentuali di segnalazioni di AE associati a emorragia, gravità e morte per maschi e femmine in diversi gruppi di età.

DISCUSSIONI E CONCLUSIONE

I dati raccolti mostrano un aumento graduale delle reazioni avverse dopo l'immissione in commercio di avapritinib, probabilmente dovuto all'aumento dell'uso dello stesso e alla sua crescente efficacia clinica riconosciuta dopo il lancio. Inoltre, le indicazioni per l'uso di questo farmaco sono aumentate a partire da giugno 2021 (Italiano, 2022). Questa analisi mira a migliorare il profilo di sicurezza di avapritinib.

Questo studio evidenzia l'importanza di monitorare regolarmente gli eventi avversi (AE). Sono stati identificati i 50 report principali tra gli AE registrati, tra i quali i più comuni sono stanchezza, nausea e diarrea, in linea con quanto riportato dal produttore di avapritinib e dalla letteratura esistente. Nonostante il numero di AE legati a problemi cutanei anomali e disfunzioni cognitive sia basso, l'intensità del segnale è alta, suggerendo una forte correlazione con l'avapritinib. Non ci sono differenze significative tra i due sessi per i 50 report più comuni degli AE. Il tempo mediano di insorgenza degli AE correlati all'avapritinib è di 46 giorni, suggerendo una necessità di monitoraggio attento nelle fasi iniziali della terapia. È importante sottolineare la possibilità di emorragie intracraniche, anche se sono state segnalate solo 89 casi su 3120 pazienti (2,85%). Non sono state riscontrate differenze significative tra gli AE legati alle emorragie in termini di sesso, età e

tempo di insorgenza, ma è necessario un monitoraggio attento, soprattutto per i pazienti con trombocitopenia o malattia cerebrovascolare. Inoltre, è emerso che i maschi hanno una probabilità significativamente maggiore di sperimentare AE gravi o mortali rispetto alle femmine.

I risultati di questo studio hanno diverse implicazioni per la pratica clinica. I medici devono prestare particolare attenzione quando prescrivono avapritinib a pazienti anziani di sesso maschile, soprattutto nei 30 giorni successivi all'inizio della terapia con avapritinib. Sono necessari ulteriori studi di farmacovigilanza per verificare i risultati di questo studio.

BIBLIOGRAFIA

- Rong, L., Xie, M., Jiang, M., et al. (2023). A post-marketing pharmacovigilance study of avapritinib: Adverse event data mining and analysis based on the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database. *British Journal of Clinical Pharmacology*.
- DeAngelo, D. J., Radia, D. H., George, T. I., et al. (2021). Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: the phase 1 EXPLORER trial. *Nature medicine*, 27(12), 2183-2191.
- Gotlib, J., Reiter, A., Radia, D. H., et al. (2021). Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. *Nature medicine*, 27(12), 2192-2199.
- Italiano, A. (2022). Next questions for the medical treatment of gastrointestinal stromal tumor. *Current opinion in oncology*, 34(4), 348-353.