

ESITI DI GRAVIDANZA IN PAZIENTI CON RETTOCOLITE ULCEROSA ESPOSTI AL TOFACITINIB

A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa

INTRODUZIONE

Nei pazienti con rettocolite ulcerosa (RCU) è stato dimostrato un rischio significativamente più alto di esiti avversi di gravidanza rispetto ai controlli sani, essendo spesso stati osservati basso peso alla nascita, parto pretermine e morte neonatale [1]. Tuttavia, se da un lato le terapie impiegate per mantenere in remissione la RCU sono in primo luogo responsabili dei potenziali effetti avversi sul nascituro, è altresì dimostrato che un adeguato controllo della malattia intestinale è necessario al fine di perseguire un buon esito della gravidanza [2, 3]. L'esposizione dei pazienti con RCU ai diversi trattamenti farmacologici e gli esiti della gravidanza sono pertanto un *hot topic* anche in considerazione dei pochi studi clinici e studi *real life* disponibili sull'argomento e della crescente disponibilità di nuovi farmaci per le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) [4, 5]. Tofacitinib è un inibitore delle Janus chinasi (JAK), una famiglia di tirosin chinasi che trasduce segnali mediati da citochine attraverso la via metabolica JAK-STAT, terapia innovativa nell'ampio panorama dei farmaci biologici disponibili per la RCU. È stato altresì studiato per il trattamento di artrite reumatoide (AR), artrite psoriasica (PsA) e psoriasi (PsO) [6]. Sebbene la sua capacità di oltrepassare la barriera placentare non sia stata valutata, il tofacitinib è una piccola molecola ed è quindi ragionevole presumere che possa attraversare la placenta umana, al pari di altre terapie utilizzate per la RCU, compresi gli anticorpi monoclonali e le tiopurine, per le quali è stato documentato il passaggio attraverso la placenta [7, 8]. Negli studi preclinici, condotti su animali, tofacitinib si è dimostrato teratogeno per dosaggi di gran lunga superiori a quelli impiegati nell'essere umano, inoltre è anche causa di difetti nello sviluppo post-natale e di infertilità nelle femmine [9]. Ad oggi, non ci sono studi clinici controllati progettati per determinare gli effetti di tofacitinib nelle donne in gravidanza o in allattamento e i dati raccolti in modo prospettico dai registri esistenti, derivanti da singoli trials, rimangono limitati [10]. Le donne in età fertile che prendono parte a sperimentazioni cliniche con tofacitinib sono tenute ad attuare un'appropriata contraccezione e sono costantemente monitorate per un'eventuale insorgenza di gravidanza. Nonostante ciò, in un piccolo numero di pazienti, si sono verificati dei concepimenti in corso di *trials* clinici condotti su AR e PsO e gli esiti della gravidanza riportati appaiono simili a quelli osservati nella popolazione generale e nei pazienti trattati con terapie biologiche per MICI, quali basso peso alla nascita e parto prematuro. Tuttavia, si trattava di 47 gravidanze su quasi 2000 donne in età fertile partecipanti ai *trials*, e pertanto non è possibile trarre conclusioni definitive [11]. Un recentissimo studio pubblicato sulla rivista *Inflammatory Bowel Disease* ha esaminato i dati delle gravidanze dei pazienti con RCU compresi nel database di sicurezza di tofacitinib e proveniente dagli studi clinici in corso, aggiornato fino a marzo 2017, con l'obiettivo di fornire un

aggiornamento su questo argomento ed anche la possibilità di un confronto con le gravidanze occorse durante terapia con tofacitinib per altre indicazioni [12].

COORTE DI PAZIENTI

I casi di esposizione (sia materna che paterna) al tofacitinib di pazienti con RCU, precedente o concomitante al concepimento, o durante la gravidanza, sono stati segnalati dalla Pfizer nell'ambito dei 5 trials clinici di fase II/III coinvolgenti il tofacitinib nella RCU (NCT00787202, Octave Induction 1 e 2, Octave Sustain, Octave Open). I pazienti avevano ricevuto un dosaggio variabile di tofacitinib, compreso tra 0.5 mg e 15 mg, due volte al giorno, sebbene le dosi più utilizzate nell'ambito dei 5 studi fossero 5 mg e 10 mg. Gli studi interventistici con tofacitinib in pazienti con AR, PsO e PsA sono stati identificati nel database di sicurezza di Pfizer fino al 7 marzo 2017. Sono stati inoltre acquisiti i dati relativi agli esiti di gravidanze verificatesi in corso di terapia con tofacitinib per AR e PsO, attingendo ai registri locali nei Paesi dove il farmaco è già in commercio con tali indicazioni.

GRAVIDANZA NEGLI ESPOSTI A TOFACITINIB PER RCU IN CORSO DI TRIALS CLINICI SPERIMENTALI

In totale, 1157 pazienti (comprendenti 301 donne in età fertile) sono stati inclusi nei *trials* con tofacitinib per RCU e tra questi si sono registrate 25 gravidanze (11 con esposizione materna e 14 con esposizione paterna); si è trattato sempre di studi di fase III. In tutti gli 11 casi di esposizione materna, il tofacitinib è stato assunto fin dal primo trimestre, l'*outcome* più comune è stato la nascita di bambini sani (4 casi), 2 sono stati gli aborti spontanei, 2 quelli medicalmente assistiti e altre 2 gravidanze non erano ancora terminate al momento della raccolta dati (quindi in corso) e di 1 gravidanza non è noto l'esito. Anche per i 14 casi di esposizione paterna, questa si era verificata fin dal primo trimestre, con esito positivo per nascituri sani in ben 11 casi, mentre 1 gravidanza era ancora in corso al momento della valutazione e 2 pazienti avevano ritirato il consenso al follow-up.

GRAVIDANZA NEGLI ESPOSTI A TOFACITINIB PER AR, PSA E PSO IN CORSO DI TRIALS CLINICI SPERIMENTALI

Il numero totale di pazienti esposti a tofacitinib nelle varie fasi di sperimentazioni cliniche per AR, PsA e PsO è stato di 12664 individui, di cui 2629 donne in età fertile. Il numero di casi di esposizione materna identificati nelle coorti di AR, PsO e PsA è stato rispettivamente di 39, 20 e 4, mentre il numero di casi di esposizione paterna è stato 7, 60 e 3, rispettivamente. In tutti i casi, l'esposizione materna era iniziata nel primo trimestre.

L'outcome più comune è stato la nascita di un neonato sano (AR n = 21, PsO n = 10, PsA n = 2), incluse 3 nascite pretermine a 35 settimane (AR), 37 settimane (AR) e 37 settimane (PsA). Si è verificata 1 malformazione congenita (stenosi della valvola polmonare) nel neonato di una paziente di 32 anni con RA con ipertensione trattata con losartan e con diabete gestazionale controllato con sola dieta e che aveva ricevuto 5 mg di tofacitinib. Sono stati segnalati 10 aborti spontanei (AR, n = 8, PsO, n = 1, PsA, n = 1) in questo gruppo di pazienti e 11 interruzioni volontarie di gravidanza (AR, n = 5; PsO, n = 5; PsA, n = 1). Infine, 8 sono stati i casi di gravidanza dopo esposizione materna (AR, n = 4, PsO, n = 4) ancora in corso o persi al follow-up. L'esposizione paterna nei casi di coorti di AR, PsO e PsA è iniziata nel primo trimestre in tutti tranne 5 casi, per i quali non è stato possibile determinare il momento dell'esposizione in relazione alla data stimata del concepimento. L'esito della gravidanza più comune è stata anche qui la nascita di un neonato sano, con 44 casi segnalati (AR, n = 5, PsO, n = 38, PsA, n = 1). Di questi 44 nati sani, 2 sono nati pretermine, rispettivamente a 36 settimane (AR) e 35 settimane (PsO). Negli altri casi di esposizione paterna, i risultati hanno riportato 7 aborti spontanei (AR, n = 2, PsO, n = 4, PsA, n = 1) e 1 morte perinatale (PsO, il neonato aveva sviluppato un arresto cardiaco subito dopo il parto, avvenuto a 36 settimane, pur presentando altri fattori clinici, non meglio specificati, potenzialmente capaci di influenzare l'esito negativo). I rimanenti 18 casi di gravidanze insorte dopo esposizione paterna a tofacitinib (PsO, n = 17, PsA, n = 1) erano in corso o persi al follow-up.

DATI DI SICUREZZA POST-MARKETING IDENTIFICATI MEDIANTE STUDI NON INTERVENTISTICI E SEGNALAZIONI SPONTANEE

Vi sono stati 45 casi di esposizione post-marketing a tofacitinib durante la gravidanza, riportati nel database di sicurezza della Pfizer. Di questi, 28 casi (27 casi di esposizione materna e 1 caso di esposizione paterna) sono stati riportati in pazienti con AR (23 casi spontanei e 5 casi in corso di studio non interventistico) e 17 casi per i quali non è stata fornita l'indicazione clinica all'uso del tofacitinib. In tutti i 28 casi, l'esposizione a tofacitinib è iniziata nel primo trimestre. Tre neonati sani sono nati pretermine a 37 settimane (n = 1, nato con un cordone ombelicale corto) e a 34 settimane (n = 2) ed è stata segnalata 1 malformazione congenita (difetto del setto ventricolare). Delle 17 gravidanze incorse durante uso di tofacitinib senza indicazione riportata, 15 erano casi di esposizione materna e 2 i casi di esposizione paterna. Tra i 15 casi materni, l'esposizione a tofacitinib è iniziata nel primo trimestre in 6 donne, mentre era sconosciuta in 9 casi.

INTERPRETAZIONE DEI DATI

Una pubblicazione precedente, ad aprile 2014, ha riportato 91 gravidanze in pazienti, o partner di pazienti, trattati con tofacitinib nei *trials* clinici su AR e PsO (esposizione materna, n = 47, esposizione paterna, n = 44) [13]. Nello studio sopra esposto, 25 sono state le gravidanze su un totale di 1157 pazienti con RCU trattati con tofacitinib nell'ambito dei 5 *trials* clinici sponsorizzati da Pfizer (esposizione materna, n = 11, esposizione paterna, n = 14), ed in nessun caso si è verificata una morte neonatale né sono state riportate malformazioni congenite. Questi risultati sono coerenti con quanto osservato nell'ambito del programma di sperimentazione clinica di tofacitinib, supportato da Pfizer, in pazienti con AR, PsO e PsA [12]. In generale, le frequenze di malformazioni congenite e aborti spontanei (1.0% e 10.8% rispettivamente) riportate negli studi del programma di sviluppo clinico di tofacitinib, nonché tratte dagli studi di sicurezza non interventistici e dalle segnalazioni spontanee, sembrano essere in linea con i rischi di fondo nella popolazione generale [14]. Il limite dello studio riportato risiede nell'essere retrospettivo, e questo potrebbe aver determinato la perdita al follow-up di alcuni dati. Inoltre, non sempre sono stati disponibili i dati relativi all'epoca del concepimento ed all'età gestazionale del nascituro e non sono state riportate le informazioni relative al grado di severità della malattia intestinale dei pazienti. Infine, non ci sono dati sufficienti per avere un gruppo di controllo poiché il numero di pazienti trattati con placebo è stato minore rispetto a quello trattato con tofacitinib, tra i pazienti che hanno riportato gravidanze, a causa del disegno dello studio clinico (randomizzazione 3:1). Sebbene quindi le frequenze osservate di malformazioni congenite e aborti spontanei sembrano essere coerenti con i rischi di fondo nella popolazione generale, i medici ed i pazienti dovrebbero essere adeguatamente informati sulle linee guida sulla contraccezione durante l'uso di tofacitinib.

TAKE HOME MESSAGES

- ⇒ *I dati di letteratura sugli effetti di tofacitinib in gravidanza sono molto limitati*
- ⇒ *Gli esiti della gravidanza dopo esposizione prenatale (materna/paterna) a tofacitinib in studi su RCU sembrano simili a quelli riportati per altre popolazioni di pazienti trattati con tofacitinib e per la popolazione generale*
- ⇒ *Non sono emersi casi di morte neonatale né di malformazioni congenite nei 5 trials clinici condotti in RCU*
- ⇒ *Una capillare azione di farmacovigilanza post-marketing è alla base della stesura di adeguate linee guida sull'uso del tofacitinib in gravidanza*

BIBLIOGRAFIA

1. Cornish J, Tan E, Teare J, et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut*. 2007; 56:830–7.
2. de Lima-Karagiannis A, Zelinkova-Detkova Z, van der Woude CJ. The effects of active IBD during pregnancy in the era of novel IBD therapies. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111:1305–12.
3. van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, et al; European Crohn's Colitis Organisation (ECCO). European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2010; 4:493–510.
4. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, et al; IBD in Pregnancy Consensus Group; Canadian Association of Gastroenterology. The Toronto consensus statements for the management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterology*. 2016; 150:734–57.
5. Choden T, Mandaliya R, Charabaty A, Mattar MC. Monitoring inflammatory bowel disease during pregnancy: Current literature and future challenges. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2018; 9:1-7.
6. Paschos P, Katsoula A, Giouleme O, Sarigianni M, Liakos A, Athanasiadou E, Bekiari E, Tsapas A. Tofacitinib for induction of remission in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2018 Sep-Oct;31(5):572-582.
7. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11:286–92; quiz e24.
8. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, et al. Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infection. *Gastroenterology*. 2016; 151:110–9.
9. Pfizer Inc. Xeljanz prescribing information. February 2016. <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=959>. Accessed September 21, 2018.
10. Gerosa M, Argolini LM, Artusi C, Beatrice Chighizola C. The use of biologics and small molecules in pregnant patients with rheumatic diseases. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 Sep 19.
11. Clowse ME, Feldman SR, Isaacs JD, et al. Pregnancy outcomes in the tofacitinib safety databases for rheumatoid arthritis and psoriasis. *Drug Saf*. 2016; 39:755–62.
12. Mahadevan U, Dubinsky MC, Su C, Lawendy N, Jones TV, Marren A, Zhang H, Graham D, Clowse MEB, Feldman SR, Baumgart DC. Outcomes of Pregnancies with Maternal/Paternal Exposure in the Tofacitinib Safety Databases for Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Jul 2.
13. Clowse ME, Feldman SR, Isaacs JD, et al. Pregnancy outcomes in the tofacitinib safety databases for rheumatoid arthritis and psoriasis. *Drug Saf*. 2016; 39:755–62.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on overall prevalence of major birth Defects-Atlanta, Georgia, 1978–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008; 57:1–5.