

PROFILO DI SICUREZZA DI ERENUMAB, GALCANEZUMAB E FREMANEZUMAB IN GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

A cura della Dott.ssa Maria Sofia Molonia

TAKE HOME MESSAGES

- Erenumab, galcanezumab e fremanezumab sono farmaci recentemente approvati per la profilassi dell'emicrania episodica e/o cronica;
- In merito al loro utilizzo in gravidanza ed in allattamento, non è stata rilevata alcuna tossicità specifica, nessuna maggiore incidenza di difetti congeniti e nessun aumento di segnalazione di aborto;
- Tuttavia, per la limitata segnalazione di reazioni avverse e per la mancanza di dati di sicurezza a lungo termine, è necessario un attento monitoraggio sulle donne, in gravidanza ed in allattamento, esposte a tali farmaci.

INTRODUZIONE

Erenumab, galcanezumab e fremanezumab sono anticorpi monoclonali di nuova generazione, recentemente approvati per la profilassi dell'emicrania episodica e/o cronica (1), che agiscono legando il recettore (CGRP-R, Calcitonin Gene-Related Receptor) o il peptide (CGRP, Calcitonin Gene-Related Peptide) correlato al gene della calcitonina. È stato dimostrato, infatti, come i livelli di tale peptide, diffusamente distribuito nel sistema nervoso centrale e periferico, aumentino notevolmente durante gli attacchi emicranici spontanei e diminuiscano, invece, a seguito di somministrazione di triptani, determinando un netto miglioramento sintomatologico (2). Antagonizzare il pathway del CGRP è perciò considerato una strategia promettente per il trattamento dell'emicrania. Inoltre, la somministrazione mensile o trimestrale di erenumab, galcanezumab e fremanezumab, tramite iniezioni sottocutanee, grazie alla lunga emivita (3-6 settimane), fornisce considerevoli vantaggi rispetto ad altri farmaci orali più comunemente usati per la prevenzione dell'emicrania (3). Tuttavia, la lunga emivita potrebbe comportare l'esposizione fetale in donne che hanno gravidanze indesiderate durante l'utilizzo di questi farmaci (3): erenumab,

galcanezumab e fremanezumab, come tutte le immunoglobuline umane (IgG) possono, infatti, attraversare la barriera placentare (4). Anche se in studi pre-clinici questi anticorpi non sono stati associati a tossicità riproduttiva (5), i dati di sicurezza forniti da studi clinici durante gravidanza ed allattamento sono ancora scarsi e incerti (6,7). Dunque, se non ritenuto clinicamente necessario, è preferibile evitare l'uso di tali farmaci durante la gravidanza (6).

Al fine di valutare in maniera più dettagliata il profilo di sicurezza di erenumab, galcanezumab e fremanezumab in gravidanza e allattamento, uno studio (8) pubblicato nel gennaio del 2021 su *Cephalalgia* ha preso in esame i dati riportati nel database globale dell'OMS (VigiBase), con particolare attenzione all'eventuale presenza di comorbidità o all'uso concomitante di farmaci con potenziale rischio fetale/ tossicità materna. In seguito è stata eseguita un'analisi di disproporzionalità (9), per indagare la presenza nel Vigibase di una sproporzione esistente tra i rapporti di sicurezza su specifiche ADRs correlate alla gravidanza in associazione con erenumab, galcanezumab o fremanezumab, rispetto ai rapporti di sicurezza associati a tutti gli altri farmaci.

METODI DELLA RICERCA

Sono stati inclusi nello studio tutti i dati relativi alle ADRs registrate nel VigiBase fino al 31 dicembre 2019. Nello specifico, sono state prese in esame le caratteristiche di base che includevano il sesso del paziente, l'età all'esordio dell'ADR, il farmaco sospetto tra erenumab, galcanezumab e fremanezumab, l'indicazione farmacologica. Successivamente, è stata effettuata una valutazione, caso per caso, andando a prendere in esame eventuali farmaci co-segnalati. In particolare è stato considerato il loro potenziale ruolo nell'insorgenza dell'ADR, e valutato se le malattie concomitanti, per le quali questi erano stati prescritti, potessero rappresentare fattori di rischio in gravidanza e allattamento.

RISULTATI E DISCUSSIONE

Su un totale di 21.149.392 segnalazioni riportate nel VigiBase fino al 31 dicembre 2019, sono state prese in esame 94 segnalazioni riguardanti la gravidanza e l'allattamento: 50 su erenumab (53.2%), 31 su galcanezumab (33.0%) e 13 su fremanezumab (13.8%). Nello specifico, in cinque report l'esposizione al farmaco si è verificata prima della gravidanza (5.3%), in 85 durante la gravidanza

(90.4%), in uno durante l'allattamento (1.1%), in uno per esposizione paterna (1.1%) e in due il tempo di esposizione non era noto (2.1%). Inoltre, su 94 segnalazioni, 51 hanno riguardato solo l'esposizione al farmaco (54.3%), mentre 43 (45.7%) hanno riportato 47 ADRs che interessavano la madre e/o il feto tra cui tossicità materna (n=18), scarso allattamento al seno (n=1), aborto spontaneo (n=23), nascita pretermine o prematura (n=3) e difetti alla nascita (n=2). Prendendo in esame l'analisi di disproporzionalità, non è stato rilevato alcun indicatore di segnalazione sproporzionata per aborto spontaneo rispetto al database completo (ROR 1.46, IC 95% 0.97-2.20). Nello specifico, quando i triptani sono stati usati come gruppo di confronto, è stato rilevato un indicatore di segnalazione sproporzionata per aborto spontaneo in associazione con erenumab, galcanezumab e fremanezumab (ROR 1.86, IC 95% 1.12-3.13), che non era però statisticamente significativo dopo aver escluso i fattori di confondimento (ROR 1.21, IC 95% 0.67-2.21).

In conclusione, dunque, a seguito dell'analisi del VigiBase in merito all'utilizzo di erenumab, galcanezumab e fremanezumab in gravidanza e allattamento, non è stata rilevata alcuna tossicità materna specifica, nessuna maggiore incidenza di difetti congeniti e nessun aumento di segnalazione di aborto. Tuttavia, per la limitata segnalazione di ADRs e per la mancanza di dati di sicurezza a lungo termine, è necessario un attento monitoraggio sulle donne, in gravidanza ed in allattamento, esposte a tali farmaci.

BIBLIOGRAFIA

1. Edvinsson L. CGRP antibodies as prophylaxis in migraine. *Cell* 2018; 175: 1719.
2. Hou et al. The effect and safety of monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide and its receptor on migraine: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Headache and Pain* (2017)
3. Dodick DW. CGRP ligand and receptor monoclonal antibodies for migraine prevention: Evidence review and clinical implications. *Cephalalgia* 2019; 39: 445–458.
4. Simister NE, Story CM, Chen HL, et al. An IgGtransporting Fc receptor expressed in the syncytiotrophoblast of human placenta. *Eur J Immunol* 1996; 26: 1527–1531.
5. Electronic medicine compendium (EMC) (searched for erenumab, galcanezumab, and fremanezumab), www.medicines.org.uk/emc (accessed 23 June 2020).
6. Loder EW and Burch RC. Who should try new antibody treatments for migraine? *JAMA Neurol* 2018; 75: 1039-1040.
7. Burch R. Epidemiology and treatment of menstrual migraine and migraine during pregnancy and lactation: A narrative review. *Headache* 2020; 60: 200–216.
8. Nosedà R, Bedussi F, Gobbi C, Zecca C, Ceschi A. Safety profile of erenumab, galcanezumab and fremanezumab in pregnancy and lactation: Analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Cephalalgia*. 2021 Jun;41(7):789-798.
9. Raschi E, Poluzzi E, Salvo E, et al. Pharmacovigilance of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: What a clinician should know on disproportionality analysis of spontaneous reporting systems. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018; 28: 533–542.