

# PROFILO DI SICUREZZA DI DUPILUMAB DURANTE LA GRAVIDANZA:

## UN'ANALISI DEL DATABASE VIGIBASE™

*A cura della Dott.ssa Maria Francesca Caparello*

### INTRODUZIONE

La dermatite atopica, conosciuta anche come eczema atopico, rappresenta una patologia comunemente diagnosticata, cronica o disturbo infiammatorio ricorrente/recidivante. Dal punto di vista clinico è caratterizzata da riacutizzazioni acute di prurito intenso, eczematoso e lesioni pruriginose<sup>1</sup>. L'eziopatogenesi di questa malattia è particolarmente complessa e, anche potenzialmente, multifattoriale includendo delle disfunzioni strutturali della barriera cutanea, alterazioni del microbioma cutaneo, potenziali fattori scatenanti (inquinamento atmosferico, coinvolgimento interleuchine (IL), linfopoietina stromale timica)<sup>2,3</sup>. Da un punto di vista epidemiologico, la dermatite atopica generalmente si riscontra nella prima infanzia e colpisce fino al 15-20% dei bambini e circa l'1-3% degli adulti, a livello globale<sup>1</sup>.

Nella maggior parte dei casi, la dermatite atopica ha decorso da lieve a moderato, che può essere tenuto sotto controllo utilizzando immunomodulatori topici e agenti idratanti. In caso di fallimento nell'utilizzo di corticosteroidi o di inibitori della calcineurina, si possono prendere in considerazione l'utilizzo di immunosoppressori sistemici e fototerapia. Un altro possibile trattamento può essere l'utilizzo di farmaci biologici. Gli agenti biologici che si legano ai recettori di IL-4, IL-13, IL-17, IL-23, IL-31 o IL-33 potrebbero aiutare a gestire i pazienti particolarmente refrattari<sup>3,4</sup>. Dupilumab è un anticorpo monoclonale completamente umano che lega il recettore alfa dell'IL-4 (IL-4R $\alpha$ ), è utilizzato per il trattamento e la gestione di pazienti affetti da patologie allergiche, tra cui eczema/dermatite atopica da moderata a grave, asma e polipi con conseguente sinusite cronica. Comunemente gli effetti collaterali segnalati includono reazioni allergiche, herpes labiale e reazioni oculari, come l'infiammazione della cornea<sup>5</sup>. È stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense per l'uso in pazienti dai sei anni in su<sup>5</sup>. Per quanto riguarda il Dupilumab, sono disponibili pochi dati per l'uso in gravidanza, a tal fine è stata eseguita un'analisi dei dati estratti dal database Vigibase.

### METODOLOGIA

VigiBase™ è il database globale di farmacovigilanza sviluppato e gestito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) in collaborazione col Centro di Monitoraggio Internazionale dei Farmaci "Uppsala Monitoring

Centre (UMC)". Dall'analisi dei dati sono emersi 36 casi di sospette ADRs correlate all'assunzione di Dupilumab in gravidanza come di seguito riportato in tabella II.

### *Analisi di disproporzionalità*

Per valutare la relazione tra il farmaco e la sospetta ADR, sono state adottate varie analisi di disproporzionalità tra l'osservato e la segnalazione prevista in una coppia farmaco-ADR, inclusi l'Odd Ratio (OR) e la componente informativa (IC). Quest'ultima è stata originariamente formulata da Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN): se IC è un valore positivo (o negativo), significa che la coppia in studio viene segnalata più spesso (o meno frequentemente) del previsto, in base a tutti i report inclusi in VigiBase™.

Nexpected può essere definito come il numero di casi clinici attesi per l'associazione farmaco-effetto, mentre è possibile definire Nobserved come il numero effettivo di segnalazioni di casi per la combinazione farmaco-ADR in studio. Ndrug è il numero di tutti i casi clinici segnalati per il medicinale di controllo, indipendentemente dagli effetti riportati, e, al contrario, Nreaction è il numero di casi segnalati per il dato effetto collaterale in studio, indipendentemente dal tipo farmaco specifico. Tutte queste misure di disproporzionalità vengono calcolate con un intervallo del 95% (CrI), con IC<sub>0,25</sub> e IC<sub>97,5</sub> che rappresentano rispettivamente i limiti inferiore e superiore. In questo studio, abbiamo segnalato sia OR e IC. L'interpretazione dell'IC è la seguente: L'IC è statisticamente significativo quando il suo limite inferiore (IC<sub>0,25</sub>) produce un valore positivo. IC<sub>0,25</sub> è, infatti, la soglia tradizionale impiegata nell'analisi del rilevamento del segnale del database di farmacovigilanza. Abbiamo riportato entrambe le misure di disproporzionalità perché, da una parte OR è più comunemente utilizzato in campo biomedico, IC, essendo utilizzato nelle tecniche di estrazione dei dati, consente di ridurre il rischio di rilevamento associazioni statisticamente significative spurie.

## **RISULTATI**

Dall'inizio dello studio, sono state rilevate 94.065 reazioni avverse da 37.848 segnalazioni. Da queste è stato possibile estrarre, dalla banca dati di farmacovigilanza, 36 segnalazioni di ADR relative ai periodi di gravidanza, puerperio e perinatali. Più della metà delle segnalazioni (n = 21; 58,3%) riguardavano aborti spontanei, seguiti da altri eventi, inclusa l'esposizione al farmaco durante la gravidanza (n = 8; 22,2%). Sono stati segnalati due casi di aborto. Ulteriori dettagli sono riportati nella Tabella II. Nessuna ADR studiata nei periodi di gravidanza, puerperio e perinatale è stata associata all'uso di Dupilumab. La maggior parte degli OR erano inferiori 1: aborto (0,18 [95% CrI 0,04-0,70]; con un IC di -2,24 [95% CrI da -4,83 a -0,88]), aborto indotto (0,11 [95% CrI 0,02-0,81]; con un IC di -2,63 [95% CrI da -6,43 a -0,99]) e aborto spontaneo (0,57 [95% CrI 0,37-0,88]; con un IC di -0,78 [95% CrI da -1,47 a -0,23]). Altro OR non erano significativi: pre-eclampsia

(0,27 [95% CrI 0,04-1,95]; con un IC di -1,46 [95% CrI da -5,26 a 0,18]), gravidanza ectopica (0,17 [95% CrI 0,02-1,22]; con un IC di -2,07 [95% CrI da -5,87 a -0,43]), rottura prematura delle membrane. (1,12 [95% CrI 0,16-7,96]; con un IC di 0,11 [95% CrI da -3,69 a 1,75]) e ittero neonatale (0,46 [95% CrI 0,06-3,24]; con un IC di -0,84 [95% CrI da -4,64 a 0,80]). L'unico OR significativo maggiore di 1 era l'OR associato al rischio di sviluppare una gravidanza eterotopica (21,66 [95% CrI 2,95-159,02]) anche se l'IC era molto impreciso (1,45 [95% CrI da -2,34 a 3,09]), probabilmente a causa del singolo caso segnalato. I dati sono spiegati in dettaglio in tabella I.

**Tab I. Analisi di disproporzionalità delle ADRs nel periodo di gravidanza, puerperio e perinatale associate all'uso di Dupilumab**

ADR in gravidanza, purperio e perinatale	OR	OR0,25	OR97,5	IC	IC0,25	IC97,5
Aborto	0,18	0,04	0,70	-2,24	-4,83	-0,88
Aborto indotto	0,11	0,32	0,81	-2,6	-6,43	-0,99
Aborto spontaneo	0,57	0,37	0,88	-0,78	-1,47	-0,23
Pre-eclampsia	0,27	0,04	1,95	-1,46	-5,25	0,18
Gravidanza ectopica	0,17	0,02	1,22	-2,07	-5,87	-0,43
Gravidanza eterotopica	21,66	2,95	159,02	1,45	-2,34	3,09
Rottura prematura della membrana pretermine	1,12	0,16	7,96	0,11	-3,69	1,75
Ittero neonatale	0,46	0,06	3,24	-0,84	-4,64	0,8

**Tab II. ADRs da Dupilumab durante il periodo di gravidanza, puerperio e perinatale**

ADR in gravidanza, purperio e perinatale	
Aborto	2
Aborto spontaneo	21
Pre-eclampsia	1
Gravidanza Ectopica	1
Gravidanza eterotopica	1
Pre-termine rottura prematura della membrana	1
Ittero neonatale	1
Altro (esposizione al farmaco durante la gravidanza)	8

## DISCUSSIONI E CONCLUSIONE

Dupilumab sembra essere sicuro e può essere somministrato a donne in gravidanza, che non presentino rischi di parto pretermine o altri relativi all'età gestazionale, anche se un certo grado di rischio di sviluppare una gravidanza eterotopica sembra esistere, ma data l'imprecisione del dato, vi è necessità di svolgere ulteriori indagini epidemiologiche ad hoc.

Poiché la dermatite atopica, come altre malattie infiammatorie e malattie autoimmuni, colpiscono maggiormente le donne rispetto agli uomini, è di cruciale importanza indagare il profilo di sicurezza delle opzioni farmacologiche, compresi gli agenti biologici, durante la gravidanza. Dovrebbe anche essere svolto con una certa urgenza considerando che i farmaci biologici sono sempre più prescritti e somministrati per gestire pazienti affetti da patologie gravi, aiutando a mantenere la remissione ed evitando ricadute/recidive in un'alta percentuale di individui con disturbi infiammatori e autoimmuni.

La dermatite atopica ha spesso un decorso serio durante la gravidanza, che può causare un significativo livello di disagio e un impatto sostanziale sulla salute globale, sulla qualità della vita sia sulla madre che sul feto. Tuttavia, gli studi farmacologici sono particolarmente difficili da progettare e implementare per le donne durante la gravidanza e l'allattamento, quindi c'è una significativa carenza di dati riguardanti la sicurezza durante la gestazione. La sperimentazione farmacologica può fare affidamento solo su indagini osservative e di vita reale, con tutti i limiti e le carenze che in generale affliggono questo disegno di studio. Tra i farmaci biologici, gli inibitori del TNF sono gli unici per i quali è stato studiato un potenziale passaggio transplacentare e gli effetti sul feto. Per certolizumab, è escluso il passaggio attraverso la placenta e il farmaco sembra essere relativamente sicuro. Altri farmaci biologici, come etanercept ed eculizumab, sembrano essere sicuri, anche se mancano dati, e sono giustificate ulteriori ricerche. Pertanto, per colmare questa lacuna di conoscenza, è stata creata una "European League Against Rheumatism" (EULAR) la task force raccomandata per la creazione di futuri registri di dati relativi alle gravidanze.

La presente indagine presenta alcuni punti di forza, compresa la segnalazione di varie misure di disproporzionalità che consentono una valutazione approfondita dell'associazione farmaco-ADR. Tuttavia, pur essendo esaustiva, la presente analisi presenta alcune carenze che dovrebbero essere adeguatamente riconosciute. Le limitazioni includono la natura eterogenea delle origini del database. Inoltre, non è possibile dedurre una relazione causale diretta dell'indagine attuale e richiede ulteriori indagini epidemiologiche ad hoc ed attente valutazioni cliniche per una corretta identificazione e interpretazione dei segnali di farmacovigilanza.

In conclusione, l'uso di Dupilumab appare sicuro durante la gestazione. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi, soprattutto per comprenderne meglio i meccanismi alla base delle azioni farmacologiche e delle ADR correlate a Dupilumab.

## Bibliografia

- 1) Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab* 2015; 66 Suppl 1: 8-16.
- 2) Damiani G, Calzavara-Pinton P, Stingeni L, Hansel K, Cusano F; "Skin Allergy" Group of SIDeMaST; "ADOI" (Associazione Dermatologi Ospedalieri Italiani); "SIDAPA" (Società Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale e Ambientale), Pigatto PDM. Italian guidelines for therapy of atopic dermatitis-Adapted from consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). *Dermatol Ther* 2019; 32: e13121.
- 3) Honda T, Kabashima K. Prostanoids and leukotrienes in the pathophysiology of atopic dermatitis and psoriasis. *Int Immunol* 2019; 31: 589-595.
- 4) Damiani G, Eggenhöfner R, Pigatto PDM, Bragazzi NL. Nanotechnology meets atopic dermatitis: Current solutions, challenges and future prospects. Insights and implications from a systematic review of the literature. *Bioact Mater* 2019; 4: 380- 386.
- 5) Yang N, Chen Z, Zhang X, Shi Y. Novel Targeted Biological Agents for the Treatment of Atopic Dermatitis. *BioDrugs* 2021.
- 6) Förger F. Treatment with biologics during pregnancy in patients with rheumatic diseases. *Reumatologia* 2017; 55: 57-58.
- 7) Beltagy A, Aghamajidi A, Trespidi L, Ossola W, Meroni PL. Biologics During Pregnancy and Breastfeeding Among Women with Rheumatic Diseases: Safety Clinical Evidence on the Road. *Front Pharmacol* 2021; 12: 621247.
- 8) Soh MC, Moretto M. The use of biologics for autoimmune rheumatic diseases in fertility and pregnancy. *Obstet Med* 2020; 13: 5-13.
- 9) Puchner A, Gröchenig HP, Sautner J, Helmy-Bader Y, Juch H, Reinisch S, Högenauer C, Koch R, Hermann J, Studnicka-Benke A, Weger W, Puchner R, Dejaco C. Immunosuppressives and biologics during pregnancy and lactation: A consensus report issued by the Austrian Societies of Gastroenterology and Hepatology and Rheumatology and Rehabilitation. *Wien Klin Wochenschr* 2019; 131: 29-44.