



CARATTERIZZAZIONE DEL PROFILO DI SICUREZZA DI FARMACI BIOLOGICI PER IL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI IN DONNE IN GRAVIDANZA ATTRAVERSO UN'ANALISI DI DISPROPORZIONALITÀ BASATA SUL SISTEMA DI SEGNALAZIONE SPONTANEA FAERS

Biological drugs during treatment for IBD in pregnancy: a disproportionality Analysis of Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) Database

Chiara Leoni, Carla Carnovale¹, Sonia Radice¹, Emilio Clementi^{1,2}

Progetto di stage svolto presso

¹Unità Operativa di Farmacologia clinica; servizio di Farmacovigilanza; ASST-FBF Sacco, Milano

²IRCCS E. Medea, Bosisio Parini (LC)

Keywords

Pharmacovigilance

Pregnancy

FAERS

Inflammatory Bowel Diseases

Safety

Abstract

Objective The aim of this study was to investigate signals of disproportionate reporting (SDR) of clinical relevance related to the use of biological drugs during pregnancy approved for Inflammatory Bowel Diseases.

Methods All suspected adverse events (AEs) related to maternal/foetal outcomes registered in the FDA Adverse Event Reporting System between January 2000 and June 2020 were collected. The reporting odds ratio (ROR) was used as a measure of disproportionality to identify possible SDRs related to biologics.

Results According to the crude ROR and 95% CI, biological drugs (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab, vedolizumab and ustekinumab) did not present any SDR for all these clusters of AEs, with ROR <1: it is then confirmed their safety during pregnancy.

Conclusions In this study, the potential safety issues associated with the use of biologics during pregnancy for IBD patients was investigated. Findings from this analysis confirm the favourable benefit/risk ratio of biologics in this context. Further detailed analyses are still necessary to better investigate these associations.

Introduzione

Colite ulcerosa (*ulcerative colitis*, UC) e morbo di Crohn (*Crohn disease*, CD) sono le due principali forme di malattie infiammatorie intestinali (*inflammatory bowel disease*, IBD) e l'incidenza di queste patologie è in aumento in tutto il mondo.

In generale, le IBD sono il risultato di una risposta inappropriata agli antigeni nel lume intestinale da parte di un sistema immunitario malfunzionante. Il morbo di Crohn è caratterizzato da un'inflammatione irregolare e transmurale che può verificarsi in qualsiasi parte del tratto gastrointestinale; la colite ulcerosa invece, è caratterizzata da un'inflammatione diffusa della mucosa, limitata solo al colon. Entrambe le condizioni hanno un decorso variabile ed imprevedibile, con fasi di riacutizzazione e remissione legate all'attività cronica della malattia.

Le IBD comunemente colpiscono donne in età riproduttiva [1] e questo è motivo di preoccupazione tra le donne in gravidanza che necessitano di una terapia di mantenimento. Infatti, poiché le donne in età fertile affette da questo tipo di patologie necessitano di terapia medica in modo continuativo e, in casi più severi, di terapia chirurgica [2], la sicurezza dell'uso dei farmaci biologici in gravidanza risulta una problematica di interesse rilevante [3].

Negli ultimi due decenni, vi è stata un'evoluzione dell'approccio terapeutico alle patologie infiammatorie croniche con l'introduzione di nuovi efficaci farmaci biologici. I biologici più comunemente usati nell'IBD sono gli inibitori del TNF-alfa: infliximab (IFX), adalimumab (ADA), certolizumab (CZP), golimumab (GLM), seguiti da farmaci biologici non-TNF: l'anti-integrina vedolizumab (VDZ) e altri, fra i quali, recentemente ustekinumab (UST), un anticorpo monoclonale contro l'interleuchina IL-12 e IL-23 [4]. È noto, che questi farmaci abbiano un effetto positivo sul decorso della malattia; tuttavia, vi è una sensibile preoccupazione riguardo l'impatto di queste terapie sulla gravidanza e sul neonato. Pur a fronte di rischi di peggioramento della malattia infiammatoria cronica intestinale, l'approccio più comunemente seguito è quello di interrompere la terapia biologica durante la gravidanza e l'allattamento [5]. Uno studio riporta che il 46,5% di donne interrompe il farmaco prescritto per le IBD durante la gravidanza o durante il tentativo di restare incinta [6]. Inoltre, la mancanza di informazioni chiare sulla sicurezza di questi farmaci in gravidanza può influire sulla decisione di concepire [7].

È quindi fondamentale avere informazioni aggiornate sugli effetti di questi farmaci in gravidanza [8]. In quest'ottica, i database deputati alla segnalazione spontanea di eventi avversi (*adverse event*, AE) costituiscono una fonte importante di informazioni che permette di identificare precocemente possibili segnali di sicurezza associati all'utilizzo di farmaci, in un contesto di pratica clinica. Notoriamente, il rilevamento di reazioni avverse ai farmaci (ADR) è limitato negli studi clinici; questi, infatti, hanno come obiettivo fondamentale la valutazione dell'efficacia più che la sicurezza e sono caratterizzati da un progetto sperimentale rigoroso, criteri di arruolamento rigorosi, una dimensione del campione relativamente piccola e una durata di follow-up limitata. Spesso, inoltre, donne in gravidanza e in età fertile sono escluse dalla partecipazione a studi pre-marketing. Infine, i dati degli studi clinici potrebbero non adattarsi al mondo reale, dove i pazienti e le comorbidità sono eterogenei [9]. Pertanto, in un'ottica di sorveglianza post-marketing, vengono utilizzati sistemi di segnalazione spontanea (SRS) che consentono di individuare in tempi rapidi eventuali criticità che potrebbero emergere riguardo la sicurezza di un determinato farmaco.

Pertanto, si è condotto uno studio caso-controllo utilizzando il database del sistema di segnalazione degli eventi avversi della FDA (FAERS), volto a quantificare l'associazione tra l'uso di farmaci biologici per il trattamento dell'IBD e il verificarsi di eventi avversi materno/fetali.

Metodi

Analisi FAERS: fonte dei dati e disegno dello studio

Per quantificare il tasso di segnalazione di eventi avversi materno/fetali associati alla somministrazione di farmaci biologici per il trattamento delle IBD, è stata effettuata un'analisi della *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS), la banca dati informatizzata della FDA nella quale vengono registrate tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci (ADR) che si verificano negli Stati Uniti, così come le reazioni avverse gravi riportate da altri Paesi, secondo il *Program for International Drug Monitoring* (PIDM) istituito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Nel FAERS, operatori sanitari, consumatori (come ad esempio il paziente, familiari, avvocati ed altri) e i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dei farmaci possono segnalare ADR in forma di *Individual Case Safety Reports* (ICSR).

FAERS utilizza l'ultima versione del *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDra) al fine di codificare correttamente le ADR ed il codice ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) dell'OMS per standardizzare la nomenclatura dei farmaci. Ciascun ICSR fornisce informazioni di tipo amministrativo (Paese, tipo di segnalazione, qualifica del segnalatore), dati demografici dei pazienti (sesso, età, peso), eventi avversi (gravità dell'ADR, data di insorgenza, esito), informazioni sulla terapia farmacologica (nome del farmaco, date di inizio e di arresto di assunzione del farmaco, ora di inizio assunzione, dose, indicazione, dechallenge e rechallenge); tuttavia, il livello di completezza delle informazioni varia da caso a caso [10]. Poiché il numero di report di sicurezza inviati alla FDA ogni anno è in continuo aumento, il database è ampiamente utilizzato per rilevare nuovi segnali di sicurezza correlati ai farmaci [11-13].

Acquisizione ed elaborazione dati

Questo studio è stato concepito come studio caso-controllo innestato e i dati sono stati estratti dalla *dashboard* pubblica FAERS [14]. Lo studio si è focalizzato sulle segnalazioni riguardanti il periodo compreso tra gennaio 2000 e giugno 2020.

In primo luogo, sono stati rilevati tutti i casi che riguardano qualsiasi AE verificatosi durante la gravidanza (basandosi sui seguenti termini di ricerca: "*Complication of pregnancy*"; "*Exposure during pregnancy*"; "*Foetal exposure during pregnancy*"; "*Maternal exposure during pregnancy*"). Successivamente, sono stati utilizzati altri filtri per affinare la coorte di base:

- 1) sono stati presi in considerazione solo i report riguardanti le donne di età compresa tra 12 e 64 anni trattate per IBD;
- 2) sono stati esclusi i report mancanti del nome del farmaco sospetto o della reazione avversa e report che non riportassero l'età o la data di nascita della paziente;
- 3) i report duplicati sono stati rilevati e cancellati manualmente prima di procedere all'analisi dei dati; i casi che riportavano la stessa data di evento, la stessa età della paziente, lo stesso nome del farmaco e gli stessi AE sospetti sono stati identificati e documentati come singolo report;
- 4) sono stati inoltre cancellati i report provenienti dalla letteratura in modo tale da analizzare solo i casi di segnalazione spontanea. Complessivamente, è stato escluso circa il 56% dei report.

Definizione dei casi e dei controlli

Sono state utilizzate le *Standardized MedDRA Queries* (SMQ) relative al gruppo "argomenti materno/fetali" per indagare il rischio di insorgenza di questi eventi avversi nella coorte selezionata. Le SMQ su cui si è concentrata l'attenzione sono stati: "disturbi fetali", "disordini neonatali", "interruzione della gravidanza e rischio di aborto", "fattori di rischio legati alla gravidanza e alle complicazioni del parto e del travaglio" (esclusi aborto e feto nato morto) [15]. I casi sono stati definiti come tutti i report che coinvolgessero un gruppo di AE d'interesse relativi ad eventi avversi materno/fetali (**Tabella 1**). I non-casi (controlli) sono stati definiti come tutti gli altri eventi avversi segnalati nella banca dati FAERS durante lo stesso periodo di studio (i.e. tutte le segnalazioni che non avessero come esito uno degli AE d'interesse).

Tabella 1 MedDRA SMQ queries: preferred terms.

QUERY	PREFERRED TERMS (PT)	
NEONATAL DISORDER	death neonatal failure to thrive	premature baby
FOETAL DISORDER	amniotic cavity infection amniotic fluid index abnormal amniotic fluid volume decreased oligohydramnios polyhydramnios	prenatal screening test abnormal umbilical cord abnormality umbilical cord around neck umbilical cord prolapse umbilical cord vascular disorder
PREGNANCY, LABOUR AND DELIVERY COMPLICATION	afterbirth pain anaphylactoid syndrome of pregnancy benign hydatidiform mole breech presentation brief psychotic disorder, with postpartum onset cephalo-pelvic disproportion cholestasis of pregnancy eclampsia ectopic pregnancy gestational diabetes gestational hypertension gestational trophoblastic detachment hellp syndrome high risk pregnancy hyperemesis gravidarum morning sickness	perineal injury placenta accreta pre-eclampsia premature delivery premature rupture of membranes premature separation of placenta preterm premature rupture of membranes prolonged pregnancy retained placenta or membranes ruptured ectopic pregnancy shortened cervix uterine contractions abnormal uterine contractions during pregnancy uterine hypotonus uterine rupture vulvovaginal injury
TERMINATION OF PREGNANCY AND RISK OF ABORTION	abortion abortion incomplete abortion induced abortion infected abortion missed abortion spontaneous abortion spontaneous complete	abortion spontaneous incomplete abortion threatened anembryonic gestation habitual abortion selective abortion stillbirth

Analisi statistica

È stata effettuata un'analisi descrittiva dei casi e dei non-casi esposti a farmaci biologici; i farmaci di interesse per l'analisi sono descritti nella **Tabella 2**.

Tabella 2 Raccomandazioni per l'utilizzo di farmaci in gravidanza e allattamento. *Modificato da Picardo et al. 2019 [6].*

CLASSE	FARMACO	GRAVIDANZA	ALLATTAMENTO
Anti-TNF-alfa	<i>Infliximab</i>	Non associato a malattie congenite, aborto / complicazioni fetali	Sicuro
		Considerare l'interruzione durante il terzo trimestre per limitare l'esposizione fetale	
	<i>Adalimumab</i>	Non associato a malattie congenite, aborto/ complicazioni fetali	Sicuro
		Considerare l'interruzione durante il terzo trimestre per limitare l'esposizione fetale	
	<i>Golimumab</i>	Dati limitati: impossibile formulare raccomandazioni	Dati limitati: impossibile formulare raccomandazioni
	<i>Certolizumab pegol</i>	Dati limitati: non attraversa la placenta a differenza degli altri farmaci anti-TNF	Dati limitati: in base ai dati disponibili si considerano sicuri
Anti-integrin	<i>Vedolizumab</i>	Dati limitati: in base ai dati disponibili si considerano sicuri - considerarne l'uso se non sono disponibili alternative per controllare la malattia	Dati limitati: in base ai dati disponibili si considerano sicuri
Anti-IL	<i>Ustekinumab</i>	Dati limitati: in base ai dati disponibili si considerano sicuri - considerarne l'uso se non sono disponibili alternative per controllare la malattia	Dati limitati: in base ai dati disponibili si considerano sicuri

Al fine di valutare gli SDR (*Signals of Disproportionate Reporting*) di gravidanza ed esiti neonatali che coinvolgono medicinali biologici utilizzati nel trattamento delle IBD, è stato calcolato l'ROR, ovvero il rapporto tra la frequenza di segnalazione di AE durante l'utilizzo dei farmaci di interesse rispetto a tutti gli altri farmaci. Il ROR è calcolato utilizzando una tabella di contingenza due per due (**Tabella 3**) come segue:

$$ROR = \frac{a * d}{c * b}$$

ed espresso come stima puntuale con un intervallo di confidenza del 95% (CI) [16]. Viene rilevato un segnale di disproporzionalità, ovvero un numero di segnalazioni di eventi avversi oggetto di studio superiore a quanto atteso, quando il numero di segnalazioni è superiore a 3 e il limite inferiore dell'Intervallo di confidenza (IC) al 95% del ROR è superiore a 1 [17].

Tabella 3 Tabella di contingenza.

	NUMERO DI CASI CON ADR OGGETTO DI ANALISI	NUMERO DI CASI CON TUTTE LE ALTRE REAZIONI	TOTALE
Numero di casi del farmaco oggetto di analisi	A	B	A+B
Numero di casi di tutti gli altri farmaci	C	D	C+D
TOTALE	A+C	B+D	A+B+C+D

Risultati

Popolazione di studio

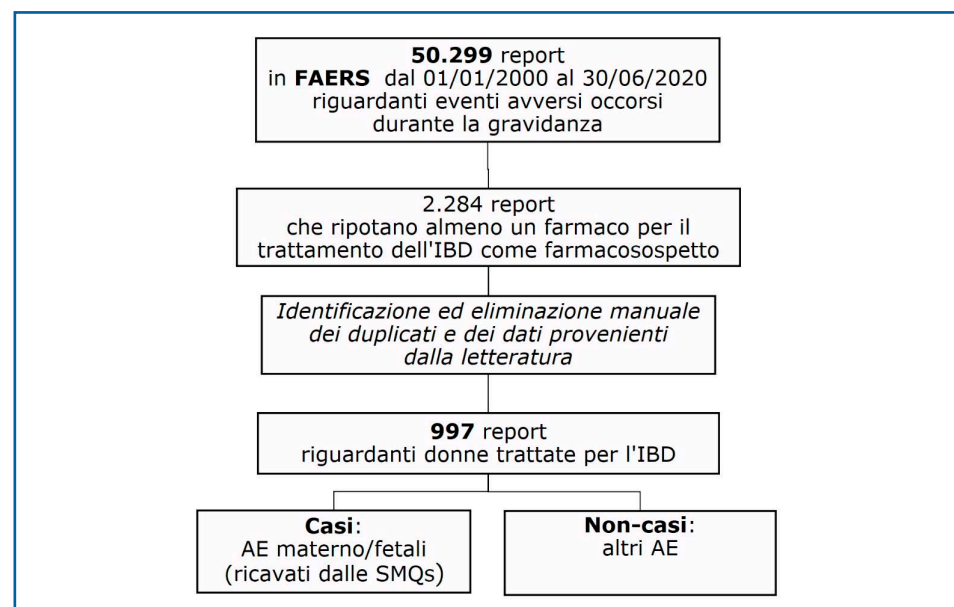
Sono stati identificati nel FAERS un totale di 50.299 ICSR che coinvolgevano donne con eventi avversi occorsi durante la gravidanza; di questi, 997 erano report riguardanti pazienti affette da IBD (**Figura 1**).

Di questi 997 report, 507 (50,9%) riguardavano donne di età compresa tra i 15 e i 30 anni, 487 (48,8%) tra i 31 e i 45 anni e solo 3 (0,3%) sopra i 45 anni. I report notificati come eventi avversi non gravi erano 83 (8,3%) mentre, 914 (91,7%) sono stati descritti come gravi. Di 997 report, 756 (75,8%) sono stati segnalati da operatori sanitari, 224 (22,5%) da consumatori e 17 (1,7%) da altre persone.

Analisi di disproporzionalità

Il numero di casi e l'ROR grezzo per ogni cluster di AE sono descritti in **Tabella 4**. Dalla coorte selezionata (N=997) abbiamo rilevato 15 (1,5%) report relativi a “disordini neonatali”, 16 (1,6%) relativi a “disordini fetali”, 180 (18,1%) relativi a “complica-

Figura 1 Diagramma di flusso: estrazione ed elaborazione dati.



zioni del travaglio e del parto” e 291 (29,2%) relativi a “interruzione della gravidanza e rischio di aborto”. Non sono state riscontrate segnalazioni di disturbi neonatali correlati ai farmaci golimumab, certolizumab, ustekinumab. Inoltre, dalla tabella si evince che per alcuni farmaci d’interesse non sono state rilevate segnalazioni di eventi avversi riguardanti “disordini neonatali e disordini fetali”.

Per l’evento “disturbi neonatali”, a causa del numero insufficiente di segnalazioni (sono richiesti almeno 3 report per l’analisi del segnale), è stato possibile stimare il ROR solo per l’IFX, che peraltro si è rivelato non statisticamente significativo [ROR (CI 95%) 0,97 (0,34-2,74)].

Per l’evento “disordini fetali”, ADA ha riportato un valore di ROR più alto [ROR 1,81 (0,65-5,04)], ma non significativo, seguito da IFX [ROR 0,64 (0,24-1,72)].

Per quanto riguarda il gruppo di eventi avversi “complicazioni del travaglio e del parto”, GLM ha riportato un ROR >1 [ROR 3,44 (0,76-15,53)], ma non statisticamente significativo; i valori di ROR degli altri farmaci, ad eccezione di ADA, non hanno raggiunto la soglia della significatività statistica.

L’analisi di disproporzionalità effettuata per il cluster di eventi avversi “interruzione della gravidanza e rischio di aborto” ha mostrato che CZP e UST presentavano un ROR minore di 1, di cui solo il primo con valore di ROR statisticamente significativo [ROR 0,39 (0,17-0,88) e 0,45 (0,20-1,01), rispettivamente]; invece, è stato osservato un ROR >1 ma non significativo per IFX [ROR 1,13 (0,86-1,50)], ADA [ROR =1,17 (0,85-1,59)], GLM [ROR 1,83 (0,41-8,22)] e VDZ 1,22 (0,30-4,89)].

Tabella 4 Analisi di disproporzionalità per l’individuazione di “disordini della gravidanza e neonatali” condotta sulle segnalazioni contenute nel FAERS.

	Casi (n)	Non casi (n)	ROR	IC 95%
Disordini neonatali (n=15)				
Infliximab	9	597	0,97	0,34-2,74
Adalimumab	1	249	–	–
Golimumab	0	7	–	–
Certolizumab	1	48	–	–
Vedolizumab	0	9	–	–
Ustekinumab	0	44	–	–
Disordini fetali (n=16)				
Infliximab	8	598	0,64	0,24-1,72
Adalimumab	6	244	1,81	0,65-5,04
Golimumab	0	7	–	–
Certolizumab	0	49	–	–
Vedolizumab	0	9	–	–
Ustekinumab	1	43	–	–
Complicazioni della gravidanza, del travaglio e del parto (n=180)				
Infliximab	99	507	0,75	0,54-1,04
Adalimumab	53	197	1,31	0,92-,1,88
Golimumab	3	4	3,44	0,76-15,53
Certolizumab	5	44	0,50	0,20-1,28
Vedolizumab	2	7	–	–
Ustekinumab	7	37	0,85	0,37-1,93
Interruzione della gravidanza e rischio di aborto (n=291)				
Infliximab	183	423	1,13	0,86-1,50
Adalimumab	79	171	1,17	0,85-1,59
Golimumab	3	4	1,83	0,41-8,22
Certolizumab	7	42	0,39	0,17-0,88
Vedolizumab	3	6	1,22	0,30-4,89
Ustekinumab	7	37	0,45	0,20-1,01

Discussione

L'obiettivo di questo studio è stato quello di investigare potenziali segnali di sicurezza, quantificando l'associazione tra insorgenza di eventi avversi materno/fetali ed esposizione a diversi farmaci biologici utilizzati per il trattamento delle IBD, in un ampio intervallo temporale e in un contesto di pratica clinica, utilizzando una delle banche dati più grandi liberamente disponibili.

Le IBD hanno un'alta prevalenza in donne in età riproduttiva; questo può avere un impatto significativo sulla gravidanza, dal concepimento al parto. I prodotti biologici utilizzati in donne in gravidanza con IBD sono diversi e, nonostante le evidenze cliniche sempre più numerose, non sono ancora disponibili dati definitivi sugli effetti di questi farmaci sulla gravidanza.

Da quest'analisi caso/non-caso effettuata sul FAERS non è emerso alcun potenziale segnale in grado di minare la sicurezza relativamente agli eventi avversi materno/fetali e, questi risultati sono in linea con quanto è possibile desumere dalla letteratura [18, 19]. Il tasso di incidenza di disturbi congeniti e di aborti spontanei in donne affette da IBD non differisce notevolmente da quello della popolazione generale [6; 20]. Una metanalisi di 4 studi che riporta eventi avversi occorsi durante la gravidanza ha incluso 349 donne trattate con controlli anti-TNF-alfa e 747. L'OR aggregato per gli esiti sfavorevoli in gravidanze è stato di 1,00 (CI 95% 0,72-1,41, $X^2=2,04$, $I^2=0\%$), non rilevando alcuna differenza significativa tra i pazienti esposti e i controlli [21]. Un'altra metanalisi ha mostrato che il rischio di "parto prematuro" era leggermente aumentato, ma non ha raggiunto la significatività statistica [OR 1,21 (0,74-2,00); $p=0,45$]. Risultati simili si sono ottenuti anche per l'evento avverso "basso peso alla nascita" [OR 1,36 (0,77-2,38); $p=0,29$] [22].

Infliximab e adalimumab, come riportato dalla **Tabella 4**, sono stati i farmaci più segnalati in questa analisi, probabilmente perché sono commercializzati da più tempo e vengono prescritti con maggiore frequenza. [23]. Inoltre, è stato osservato un ROR <1 significativo per certolizumab Pegol e "interruzione della gravidanza e rischio di aborto" [ROR 0,39 (0,17-0,88)], che potrebbe essere interpretato come espressione di un potenziale rischio ridotto. In linea con quanto ottenuto, uno studio di farmacocinetica ha dimostrato un trasferimento placentare trascurabile di CZP dalle madri ai lattanti, evidenziando inoltre una mancanza di esposizione fetale durante il terzo trimestre. Questi dati, quindi, sono favorevoli alla continuazione del trattamento con CZP durante la gravidanza [24].

Finora non sono stati registrati aumenti significativi di eventi avversi in gravidanza in donne che hanno continuato il trattamento con farmaci biologici dal momento del concepimento al primo trimestre di gravidanza [25]. Una recente metanalisi ha dimostrato che la continuazione della terapia con anti-TNF rispetto alla sospensione prima della trentesima settimana non era significativamente associata a parto pretermine [RR 1,41 (0,77-2,60); $I^2=0\%$]; lo stesso risultato è stato riscontrato per l'evento avverso "malformazioni congenite" in donne che hanno continuato la terapia con anti-TNF-alfa durante il terzo trimestre di gravidanza [RR 1,28 (0,47-3,49); $I^2=0\%$] [1].

L'IBD attiva, al momento del concepimento, può influire negativamente sia sulle donne che sul feto; è quindi necessario scegliere il trattamento più efficace e adeguato. Alcuni studi hanno segnalato tassi crescenti di parto pretermine, morte neonatale, basso peso alla nascita e aborti spontanei in pazienti con malattia attiva durante la gravidanza [4]. La malattia incontrollata può quindi spiegare il maggior numero di segnalazioni relative a "gravidanza, travaglio e complicazione del parto" e "interruzione della gravidanza e rischio di aborto" riscontrate in questo studio rispetto alle altre AE di interesse. A questo proposito, una metanalisi di 14 studi ha rilevato un rischio significativamente più elevato di avere la malattia attiva durante la gravidanza in pazienti con UC che hanno concepito durante la malattia attiva (55%) rispetto a quelle (36%) che hanno concepito mentre la malattia era in remissione [RR 2,0 (1,5-3); $p=0,001$]; il rischio, è risultato più elevato anche in pazienti con CD che hanno concepito in condizioni di malattia attiva [RR 2,0 (1,2-3,4); $p=0,006$] [26].

Per quanto riguarda la sicurezza dei farmaci anti-integrina (VDZ) e anti-interleuchina (UST) durante la gravidanza, sono disponibili poche informazioni, pertanto, per le donne gravide affette da IBD, sono necessari ulteriori studi [20]. Recentemente, è stato

eseguito uno studio clinico multicentrico in donne gravide affette da IBD trattate con UST e VDZ, e sono emersi i seguenti risultati: su 68 gravidanze, il 66% di pazienti ha mantenuto VDZ e il 76% ha mantenuto UST durante il periodo di gestazione senza gravi complicazioni materne o neonatali; sono stati osservati 2 casi di malformazioni congenite nei neonati. Non sono emerse differenze negli esiti avversi neonatali/materni tra pazienti che hanno interrotto VDZ o UST prima del concepimento e pazienti che hanno mantenuto il trattamento durante la gravidanza.

Confrontando UST e VDZ con gli inibitori anti-TNF-alfa, il rischio di AE è risultato simile tra i gruppi e, in particolare anche il rischio di complicazioni materne era paragonabile [27]. I risultati della presente analisi sono in linea con quelli sopra menzionati.

A conoscenza degli autori, limitatamente agli studi effettuati su database di segnalazioni spontanee, questo è il primo che ha analizzato la sicurezza dei farmaci biologici in donne gravide affette da IBD. Recentemente, solo Carnovale et al. [19], in seguito ad uno studio condotto sul database FAERS, non hanno rilevato potenziali segnali relativi alla sicurezza degli inibitori del TNF-alfa nella popolazione generale di donne incinte [ROR<1 non significativo per tutte le AE tranne per le complicazioni del parto e del travaglio, ROR 1,36 (1,25; 1,47)]. In ogni caso, dato il comune uso in gravidanza dei farmaci inibitori del TNF-alfa, nello studio di cui sopra sono stati presi in considerazione solo per effettuare una comparazione, inoltre UST e VDZ non sono stati inclusi nell'analisi.

L'uso di un database di segnalazione spontanea come FAERS presenta alcuni importanti limiti intrinseci. In primo luogo, la banca dati FAERS può contenere duplicati, distorsioni (reporting bias) inerenti alla natura volontaria della segnalazione, come under-reporting e over-reporting e, la possibile mancanza di informazioni può inficiare sulla qualità della segnalazione. In secondo luogo, manca una valutazione del nesso di causalità, che dovrebbe essere fatta contestualmente all'esecuzione del rilevamento del segnale tramite una valutazione clinica degli AE [28]. Infine, è importante ricordare che questa analisi deve essere considerata come un'analisi preliminare per il rilevamento di un potenziale segnale poiché, non essendo disponibili i dati di prescrizione, non consente la quantificazione di un rischio reale.

D'altra parte, le analisi basate sui dati raccolti nella banca dati FAERS rappresentano uno strumento di particolare importanza per la generazione di ipotesi per studi futuri soprattutto in setting clinici così delicati, laddove le informazioni in merito al profilo di sicurezza/efficacia dei farmaci sono estremamente limitate. La condivisione di questi dati, inoltre, contribuisce all'aggiornamento continuo e necessario, per tutti i clinici che si occupano direttamente e indirettamente della gestione farmacologica di donne in età fertile e gravide.

In conclusione, il presente studio, relativamente agli eventi avversi materno/fetali, evidenzia un profilo di sicurezza favorevole di tutti i farmaci biologici oggetto d'indagine. Questa analisi ha contribuito a fornire ulteriori evidenze in merito all'utilizzo di questi farmaci, consentendo di accrescere le conoscenze in merito al loro uso in questo delicato contesto clinico, ed è il primo studio che ha analizzato la sicurezza dei farmaci biologici in donne in gravidanza affette da IBD nella *real-life*, inoltre, è il primo che ha indagato il diverso rischio di insorgenza di AE a seconda del farmaco biologico somministrato.

In merito all'impiego delle terapie biologiche attualmente utilizzate nella gestione di pazienti affette da IBD, sono sempre di più le prove che sostengono che queste sono sicure con rischi minimi e che possono essere mantenute durante tutto il periodo di gestazione; tuttavia, sono necessarie ulteriori analisi, soprattutto per quei farmaci di più recente impiego.

Bibliografia

- [1] Nielsen OH, Gubatan JM, Juhl CB, Streeet SE, Maxwell C. Biologics for Inflammatory Bowel Disease and Their Safety in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; S1542-3565(20): 31281-31287.
- [2] O'Toole A, Nwanne O, Tomlinson T. Inflammatory Bowel Disease Increases Risk of Adverse Pregnancy Outcomes: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2015; 60(9): 2750-2761.
- [3] Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG, Geenen V, Hazes JM, Masson PL, De Keyser F, Louis E. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Crohns Colitis*. 2012; 6(8): 811-823.
- [4] Picardo S, Seow CH. The impact of pregnancy on biologic therapies for the treatment of inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2020; 44-45: 101670.

- [5] Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, et al. Inflammatory bowel disease in pregnancy clinical care pathway: a report from the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 220(4): 308-323.
- [6] Picardo S, Seow CH. A Pharmacological Approach to Managing Inflammatory Bowel Disease During Conception, Pregnancy and Breastfeeding: Biologic and Oral Small Molecule Therapy. *Drugs.* 2019; 79(10):1053-1063.
- [7] Marri SR, Ahn C, Buchman AL. Voluntary childlessness is increased in women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13(5): 591-599.
- [8] Nielsen OH, Loftus EV Jr, Jess T. Safety of TNF- inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review. *BMC Med.* 2013; 11: 174.
- [9] Blonde L, Khunti K, Harris SB, Meizinger C, Skolnik NS. Interpretation and Impact of Real-World Clinical Data for the Practicing Clinician. *Adv Ther.* 2018; 35(11): 1763-1774.
- [10] Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, Okuno Y. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System. *Int J Med Sci.* 2013; 10(7): 796-803.
- [11] Mazhar F, Pozzi M, Gentili M, Scatigna M, Clementi E, Radice S, Carnovale C. Association of Hyponatraemia and Antidepressant Drugs: A Pharmacovigilance-Pharmacodynamic Assessment Through an Analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) Database. *CNS Drugs.* 2019; 33(6): 581-592.
- [12] Pozzi M, Carnovale C, Mazhar F, Peeters GGAM, Gentili M, Nobile M, Radice S, Clementi E. Adverse Drug Reactions Related to Mood and Emotion in Pediatric Patients Treated for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A Comparative Analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database. *J Clin Psychopharmacol.* 2019; 39(4): 386-392.
- [13] Carnovale C, Mosini G, Gringeri M, Battini V, Mazhar F, Pozzi M, Clementi E, Radice S. Interaction between paracetamol and lamotrigine: new insights from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019; 75(9): 1323-1325.
- [14] FDA Public Dashboard. Available at: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis>. [Accessed October 2020].
- [15] Introductory Guide for Standardised MedDRA Queries (SMQs) Version 23.0. Available at: https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/SMQ_intguide_23_0_English.pdf. [Accessed June 20, 2020].
- [16] Egberts AC, Meyboom RH, van Puijenbroek EP. Use of measures of disproportionality in pharmacovigilance: three Dutch examples. *Drug Saf.* 2002; 25(6): 453-458.
- [17] Bate A, Pariente A, Hauben M, Bégaud B. Quantitative signal detection and analysis in pharmacovigilance. In: Andrews E, Moore N, editors. *Mann's pharmacovigilance*. 3rd ed., London: Wiley; 2014. p. 331e54.
- [18] Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, Boland B, Chambers C, Dubinsky M, Friedman S, Kane S, Manthey J, Sauberan J, Stone J, Jain R. Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy Clinical Care Pathway: A Report From the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Inflamm Bowel Dis.* 2019; 25(4):627-641. Erratum in: *Inflamm Bowel Dis.* 2019; 25(11): e153.
- [19] Carnovale C, Tombetti E, Battini V, Mazhar F, Radice S, Nivuori M, Negro E, Tamanini S, Brucato A. Inflammasome Targeted Therapy in Pregnancy: New Insights From an Analysis of Real-World Data From the FAERS Database and a Systematic Review. *Front Pharmacol.* 2021; 11: 612259.
- [20] Wieringa JW, Driessen GJ, Van Der Woude CJ. Pregnant women with inflammatory bowel disease: the effects of biologicals on pregnancy, outcome of infants, and the developing immune system. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 12(8): 811-818.
- [21] Narula N, Al-Dabbagh R, Dhillon A, Sands BE, Marshall JK. Anti-TNF therapies are safe during pregnancy in women with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20(10): 1862-1869.
- [22] Shihab Z, Yeomans ND, De Cruz P. Anti-Tumour Necrosis Factor Therapies and Inflammatory Bowel Disease Pregnancy Outcomes: A Meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2016; 10(8): 979-988.
- [23] Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, Arthanari S, Cunningham J, Flanders L, Moore L, Crossley A, Purushotham N, Desai A, Piper M, Nisar M, Khamashta M, Williams D, Gordon C, Giles I; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(9): 1693-1697.
- [24] Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM, van Tubergen A, Shaughnessy L, Simpson J, Teil M, Helmer E, Wang M, Chakravarty EF. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(2): 228-233.
- [25] Androulakis I, Zavos C, Christopoulos P, Mastorakos G, Gazouli M. Safety of anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(47): 13205-13211.
- [26] Abhyankar A, Ham M, Moss AC. Meta-analysis: the impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38(5): 460-406.
- [27] Wils P, Seksik P, Stefanescu C, Nancey S, Allez M, Pineton de Chambrun G, Altwegg R, Gilletta C, Vuitton L, Viennot S, Serrero M, Fumery M, Savoye G, Collins M, Goutorbe F, Brixi H, Bouguen G, Tavernier N, Boualit M, Amiot A, Abitbol V, Laharie D, Pariente B; PREGNANCY-GETAID study group. Safety of ustekinumab or vedolizumab in pregnant inflammatory bowel disease patients: a multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021; 53(4): 460-470.
- [28] Faillie JL. Case-non-case studies: Principle, methods, bias and interpretation. *Therapie.* 2019; 74(2): 225-232.