

INSULINE IN GRAVIDANZA: FACCIAMO IL PUNTO SULLE NOVITÀ ...E NON SOLO!

Coordinatori
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

LE NOVITÀ ...

Recentemente l'EMA (*European Medicines Agency*) ha pubblicato l'aggiornamento della documentazione EPAR (1) relativa alla specialità medicinale Tresiba.

Sebbene sia necessario attendere la formale pubblicazione del nuovo RCP sulla banca dati AIFA, questo aggiornamento è estremamente importante dal momento che sancisce la **possibilità di usare degludec** (Tresiba) **in corso di gravidanza**, con conseguente aggiornamento del paragrafo 4.6 (Fertilità, Gravidanza e Allattamento) e 5.1 (Proprietà Farmaco-dinamiche) (2).

Nessuna novità è riportata relativamente a fertilità e allattamento, ma in relazione alla gravidanza viene riportato il risultato dei dati post *marketing* raccolti e degli studi clinici condotti su donne gravide, che "non indicano alcuna malformazione o tossicità feto/neonatale" con l'uso del farmaco. Da questa affermazione deriva che "il trattamento con Tresiba durante la gravidanza può essere preso in considerazione, se clinicamente necessario". Lo studio Expec (3), in cui donne in gravidanza affette da diabete mellito di tipo 1 (DM1) sono state trattate con un trattamento *basal-bolus* con insulina degludec (92 donne) o detemir (96 donne) come basale, non è ancora stato pubblicato, ma dalla revisione dei dati disponibili:

- viene confermata la non inferiorità di degludec rispetto a detemir relativamente al valore di HbA1c e agli altri indicatori di compenso glicemico durante la gravidanza (glicemie a digiuno e post-prandiali);
- non sono state registrate differenze rilevanti tra degludec e detemir sugli *end-point* di sicurezza materna (ipoglicemia, parto pre-termine ed eventi avversi durante la gravidanza);
- non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti tra insulina degludec e detemir per gli *end-point* di gravidanza (morte fetale precoce, presenza di anomalie maggiori, ipoglicemia neonatale, mortalità peri-natale, mortalità neonatale, macrosomia fetale, neonato grande per l'età gestazionale ed eventi avversi nel neonato durante i 30 giorni dopo la nascita).

I risultati sono stati analoghi nel recente studio di Ringholm et al (4), in cui 67 donne affette da DM1 e trattate con insulina degludec in corso di gravidanza venivano comparate con 95 donne trattate con altri analoghi *long-acting*.

... E NON SOLO!

Attualmente, interrogando la banca dati AIFA sui RCP disponibili per le insuline in relazione all'utilizzo in gravidanza, troviamo: "Per tutte le insuline durante la gravidanza è indispensabile un monitoraggio accurato della glicemia. È essenziale che le pazienti affette da diabete pre-esistente o gestazionale mantengano un buon controllo del metabolismo durante la gravidanza. Il fabbisogno di insulina potrebbe ridursi nel corso del primo trimestre di gravidanza e aumentare durante il secondo ed il terzo trimestre. Subito dopo il parto, il fabbisogno di insulina si riduce rapidamente".

Per quanto riguarda le singole insuline:

- **insulina lispro** (Humalog): i dati su un numero ampio di donne in gravidanza esposte al farmaco **non** mostrano alcun **effetto avverso sulla gravidanza** o sulla salute del feto/neonato;
- **insulina aspart** (Fiasp e Novorapid): **può essere usata in gravidanza**. I dati provenienti da due sperimentazioni cliniche controllate randomizzate (322 + 27 gravidanze esposte) non indicano effetti avversi sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato rispetto all'insulina umana solubile;
- **insulina glulisina** (Apidra): **non vi sono dati o vi sono dati limitati** (esiti da meno di 300 gravidanze) riguardanti l'uso in donne in gravidanza. Studi sulla riproduzione animale non hanno rivelato alcuna differenza tra glulisina e insulina umana in termini di gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo post-natale. È necessario **agire con cautela nella prescrizione del farmaco a donne gravide**;



- **insulina glargine 100 UI/mL** (Lantus e Abasaglar) e **300 UI/mL** (Toujeo): non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte nel corso di studi clinici controllati. Una grande quantità di dati su donne in gravidanza (oltre 1000 esiti di gravidanza) indicano che non vi è alcun specifico effetto avverso di insulina glargine sulla gravidanza né alcuna specifica malformazione o tossicità a carico del feto o del neonato. Dati sugli animali non indicano tossicità riproduttiva. Durante la gravidanza **può essere preso in considerazione** l'utilizzo di Lantus, se clinicamente indicato. Non esiste esperienza clinica sull'uso di Toujeo in donne in gravidanza. L'uso di Toujeo durante la gravidanza può essere considerato, se necessario;
- **insulina detemir** (Levemir): l'uso in donne in gravidanza con diabete è stato valutato in uno studio clinico e in uno studio di sicurezza prospettico non interventistico post-autorizzativo (vedere paragrafo 5.1). I dati *post-marketing* in donne in gravidanza, con oltre 4500 esiti di gravidanza, non indicano alcun aumento del rischio di malformazioni o di tossicità fetale/neonatale. Il trattamento **può essere considerato** in gravidanza, se clinicamente necessario;
- **insulina umana regolare** (Actrapid e Humulin): **non vi sono restrizioni** al trattamento del diabete con insulina durante la gravidanza poiché l'insulina non attraversa la barriera placentare.

BIBLIOGRAFIA

1. EPAR (*European Public Assessment Report*): documenti che descrivono le valutazioni su ogni medicinale autorizzato dall'EMA. Il *file* EPAR è composto da 4 parti:
 - *Overview*: panoramica del farmaco in formato Domanda & Risposta facilmente comprensibile al pubblico;
 - *Authorisation Details*: dettagli sul prodotto e sul titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
 - *Product Information*: foglio illustrativo, RCP, etichettatura, elenco delle presentazioni autorizzate, gruppo farmaco-terapeutico, indicazioni terapeutiche;
 - *Assessment History*: relazione sulla valutazione per l'autorizzazione iniziale, relazione per variazioni relative a modifiche dell'AIC, panoramica in formato tabellare delle procedure adottate prima e dopo l'autorizzazione.
2. EMA. Riassunto delle caratteristiche del prodotto: [Tresiba](#).
3. Research Study Comparing Insulin Degludec to Insulin Detemir, Together With Insulin Aspart, in Pregnant Women With Type 1 Diabetes (EXPECT). [NCT03377699](#).
4. Ringholm L, Do NC, Damm P, Mathiesen ER. Pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes using insulin degludec. *Acta Diabetol* **2022**, *59*: 721–7.