



# Terapie biotecnologiche in corso di malattie autoimmuni

Francesca Della Casa

PhD student

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali (DISMET)

U.O.C. di Medicina Interna e Immunologia Clinica

Università di Napoli Federico II

**Farmaci biologici:** contengono uno o più principi attivi prodotti o estratti da un sistema biologico (ormoni, enzimi, emoderivati, sieri e vaccini, immunoglobuline, allergeni, anticorpi monoclonali).

**Farmaci biotecnologici:** farmaci i cui principi attivi sono prodotti tramite le tecnologie del DNA ricombinante, l'espressione controllata di geni codificanti per proteine biologicamente attive nei procaroti e negli eucarioti, le tecniche utilizzate nella produzione di ibridomi e di anticorpi monoclonali.

**Farmaci biosimilari:** medicinali "simili" per qualità, efficacia e sicurezza ai farmaci biologici di riferimento e non soggetti a copertura brevettuale. Un biosimilare e il suo prodotto di riferimento, pur essendo di fatto la stessa sostanza biologica, possono presentare differenze minori dovute a un certo grado di variabilità naturale, alla loro natura complessa e alle tecniche di produzione.

Un biosimilare viene approvato dall'Agenzia Europea per i medicinali (EMA) quando è stato dimostrato, attraverso un "esercizio di comparabilità", che tale variabilità naturale e le differenze rispetto al medicinale di riferimento non influiscono sulla sua sicurezza ed efficacia. L'esercizio di comparabilità è basato su un robusto confronto "testa a testa" che procede per stadi e secondo specifici standard. Eventuali differenze presenti tra il farmaco biologico e il suo biosimilare non devono essere clinicamente rilevanti.

Per tale motivo, l'Agenzia Italiana del Farmaco, come espresso nel secondo Position Paper sui Farmaci Biosimilari, considera i biosimilari prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori (cosiddetto "switch"), tanto per i pazienti avviati per la prima volta al trattamento (naïve) quanto per quelli già in terapia.

**Small molecules:** composti "piccoli", con un peso molecolare generalmente < 900 Da. Si tratta principalmente di molecole organiche sintetizzate chimicamente. L'acido acetilsalicilico è un classico esempio di questa classe di farmaci. Possono agire sull'organismo sia a livello extracellulare che intracellulare. Agiscono come inibitori enzimatici, agonisti o antagonisti recettoriali. La somministrazione delle small molecules avviene per via orale. Hanno un'emivita piuttosto breve, che varia dalle poche ore a un giorno.

Proprietà	Farmaci biologici	vs	Small molecules
Peso molecolare	>1000 Da		<1000 Da
Composizione chimica	Proteine e glico-proteine		Piccole molecole organiche
Specificità del bersaglio	Più specifici in ambiente extracellulare		Meno specifiche nell'ambiente intracellulare
Meccanismo d'azione	Attività regolatoria, di sostituzione di enzimi o recettori, diagnostica		Agonisti o antagonisti di recettori, Inibizione enzimatica
Emivita di eliminazione	Più lunga (da ore a settimane)		Di solito corta (da ore a un giorno)
Stabilità farmaceutica	Sensibili alle temperature		Di solito stabili
Distribuzione nell'organismo	Distribuzione più limitata		Potenziale per una distribuzione estesa
Via di Somministrazione	Solo parenterale		Orale, topica, parenterale
Immunogenicità	Preoccupazione frequente		Di solito non presente
Costi di produzione	Alti		Alti/variabili

*Afra TP, et al. Apremilast in psoriasis and beyond: Big hopes on a small molecule. Indian Dermatol Online J 2019;10:1-12.*

## ANTICORPI MONOCLONALI



Anticorpo monoclonale chimerico umano-murino



Anticorpo monoclonale umanizzato



Anticorpo monoclonale umano



Molecola di fusione recettore-anticorpo monoclonale

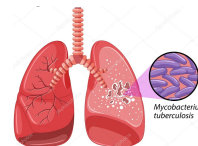
Il nome dei farmaci biologici è complesso ma il suffisso del nome dà informazioni riguardo alla struttura del farmaco:

- **mab** = anticorpo monoclonale
- **ximab** = anticorpo monoclonale chimerico (ovvero con porzioni umane e murine, per esempio infliximab)
- **zumab** = anticorpo monoclonale umanizzato (ovvero con pochissime porzioni di molecola non umane, per esempio tocilizumab)
- **umab** = anticorpo monoclonale umano, (ovvero una molecola con struttura uguale a quella umana, per esempio adalimumab)
- **cept** = proteine di fusione tra recettore della citochina e una porzione di anticorpo monoclonale (per esempio etanercept)



## SCREENING

- Epatite B e C (HBsAg, anti-HCV)
- HIV
- Tuberculosis (Mantoux/QuantiFERON TB Gold, Rx torace)



- HBV -> trattamento antivirale
- TBC latente -> profilassi con Isoniazide 300mg/die della durata di 9 mesi, il trattamento con mAb si può iniziare dopo almeno 3 settimane di terapia.

## VACCINAZIONI



Prima di iniziare la terapia è consigliato completare il ciclo vaccinale  
È sconsigliata la somministrazione di vaccini vivi durante la terapia

Vaccino anti-SARS-CoV2: andrebbe somministrato in una fase di quiescenza della malattia.  
Rituximab, ciclofosfamide, micofenolato, Abatacept, uso prolungato di prednisone >10mg/die possono ridurre la risposta vaccinale.

## **ARTRITE REUMATOIDE**

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica autoimmune che colpisce in maniera elettiva le articolazioni ma può colpire anche organi interni con grande ripercussione sulla qualità di vita. Può colpire chiunque, ad ogni età, anche se si manifesta più frequentemente in donne di età compresa fra i 25 ed i 50 anni. La malattia si sviluppa, in un individuo geneticamente predisposto, con un'attivazione del sistema immunitario che, coinvolgendo sia l'immunità umorale che quella cellulare, porta allo sviluppo di un processo infiammatorio cronico. L'infiammazione cronica provoca nel tempo deformità articolari ed anchilosi ossea con limitazione nello svolgimento delle comuni attività quotidiane. Inoltre, la AR si associa a comorbidità cardiovascolari (aterosclerosi accelerata, aumento del rischio di infarto del miocardio) che aumentano la mortalità in questi pazienti.

## **ARTRITE REUMATOIDE**

La terapia con farmaci biotecnologici è possibile in caso di fallimento, controindicazioni od intolleranza ad un trattamento con methotrexate (MTX) o altro csDMARD, da soli o in associazione, assunti per almeno 3-6 mesi alla massima dose terapeutica tollerata e con AR in fase attiva oppure in presenza di danno strutturale progressivo, ovvero comparsa o peggioramento di lesioni osteoarticolari tra una valutazione e la successiva. Nella "Early rheumatoid arthritis" in forma aggressiva (DAS28>5,1) e con fattori prognostici negativi, sarebbe auspicabile l'uso precoce del farmaco biotecnologico in associazione con MTX allo scopo di mandare in remissione la malattia ed evitare danni articolari che in tali forme si sviluppano rapidamente.

## ARTRITE REUMATOIDE

### Farmaci biotecnologici

**Anti-TNF $\alpha$ :** ADALIMUMAB, ETANERCEPT, INFLIXIMAB, CEROLIZUMAB PEGOL, GOLIMUMAB

**CTLA4-Ig:** ABATACEPT

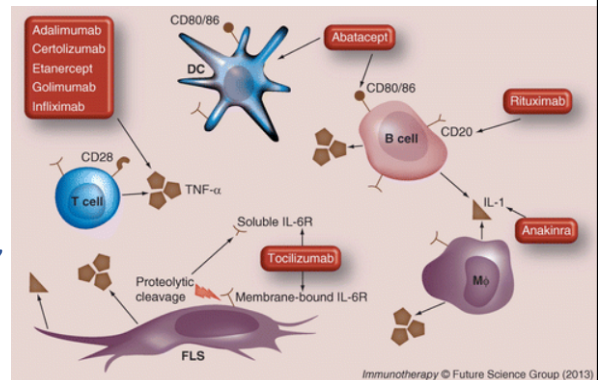
**Anti-IL6:** TOCILIZUMAB, SARILUMAB

**Anti-CD20:** RITUXIMAB

**Anti-IL1:** ANAKINRA

### Small molecules

**JAK-i:** TOFACITINIB, BARICITINIB, UPADACITINIB, FILGOTINIB



Meier FM, Frerix M, Hermann W, Müller-Ladner U. Current immunotherapy in rheumatoid arthritis. *Immunotherapy*. 2013 Sep;5(9):955-74. doi: 10.2217/imt.13.94.

## ARTRITE PSORIASICA

L'artrite psoriasica (AP) è una malattia infiammatoria cronica che colpisce prevalentemente le articolazioni di soggetti che hanno una storia personale di psoriasi o che hanno una familiarità per questa malattia. La AP oltre a coinvolgere le articolazioni periferiche e la cute, può interessare anche lo scheletro assiale, l'occhio (uveite), l'intestino (malattia infiammatorie intestinali), l'entesi e i tessuti molli periarticolari (entesite e dattilite) e si associa a comorbidità metaboliche.