

LA SICUREZZA DEI FARMACI BIOLOGICI PER IL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE

a cura della Dott.ssa Mariarosanna De Fina

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia cronica autoimmunitaria che colpisce circa l'1% della popolazione mondiale [1]. In Italia il tasso di prevalenza è dello 0,7% con una stima di 410.000 individui malati. L'incidenza è pari a circa 6 nuovi casi ogni 10.000 persone/anno [1]. Il rischio maggiore di AR tra le donne rispetto agli uomini è da tempo riconosciuto [2], con una frequenza di 2,5 volte superiore nelle donne rispetto agli uomini [3]. La patologia si caratterizza da sinovite che interessa numerose articolazioni causando dolori diffusi con successiva distruzione delle articolazioni, e ciò può portare a grave disabilità. In quanto malattia autoimmune, si caratterizza per un'alterazione della risposta immunitaria che comporta l'aggressione del tessuto connettivale e induzione di meccanismi infiammatori [4]. L'AR può colpire molti altri organi causando, vasculite diffusa o fibrosi polmonare grave [2], nonché un significativo impatto negativo sulla qualità di vita (HRQoL) [4]. Recentemente è stato evidenziato che, alla patologia, si associano un aumento della prevalenza di malattia coronarica ed un significativo aumento del rischio di mortalità prematura [2].

Una delle principali complicanze legate all'interessamento articolare della malattia è la distruzione ossea che interessa il 70% dei pazienti nei primi due anni di malattia [4]. Nonostante la causa dell'AR rimanga tutt'oggi sconosciuta, i progressi, nella comprensione della patogenesi, hanno favorito lo sviluppo di nuove terapie, con risultati migliori. L'attuale strategia di trattamento, che riflette questo progresso, consiste nell'avviare al più presto una terapia aggressiva, immediatamente dopo la diagnosi, al fine di ottenere la remissione clinica [2].

Numerose sono le alternative terapeutiche disponibili:

- farmaci convenzionali, in grado di mantenere sotto controllo il dolore e l'infiammazione, nonché rallentare l'evoluzione della malattia;
- nuovi farmaci che agiscono su target pro-infiammatori e che, usati da soli o in combinazione con i tradizionali, riducono il danno articolare, la disabilità e la perdita funzionale [1].

Obiettivi principali della terapia, pertanto, sono:

- riduzione dei sintomi dipendenti dell'infiammazione (dolore, tumefazione articolare, rigidità);
- miglioramento e/o ripristino della capacità a svolgere ogni funzione;
- raggiungimento di uno stato di *minimal disease activity* (MDA);
- ritardare o bloccare l'evoluzione del danno anatomico alle articolazioni [4].

Terapie farmacologiche disponibili

Il trattamento della AR si basa su due calassi di farmaci:

- farmaci sintomatici (analgesici e antinfiammatori non steroidei);
- farmaci in grado di agire come modificatori di malattia (DMARDs – Disease modifying antirheumatic drugs).

Questi ultimi comprendono farmaci con azione prevalentemente immunomodulatrice (cloroquina e idrossicloroquina, sulfasalazina) e farmaci immunosoppressori (methotrexate [MTX] e ciclosporina A) [4].

I DMARDs comunemente usati, come il MTX rappresentano ancora oggi la terapia standard, tuttavia non risultano efficaci in tutti i pazienti e, anche coloro che mostrano una risposta iniziale al trattamento, possono non andare incontro alla remissione completa della malattia.

Il trattamento di tale patologia è progressivamente migliorato negli ultimi anni, grazie all'utilizzo di terapie biologiche e immunobiologiche [5].

I farmaci di origine biologica (bDMARDs), hanno come target i mediatori dell'infiammazione, quali:

- fattore di necrosi tumorale (TNF);
- interleuchine IL-1 e IL-6, anch'esse coinvolte nella cascata infiammatoria.

Gli anticorpi monoclonali e molecole ricombinanti (o proteine di fusione) sono in grado di interferire con la segnalazione dei processi cellulari [8].

I farmaci biologici (Box 1), attualmente disponibili in Italia, per il trattamento dell'AR (tabella 1) sono:

- anti-TNF alfa (infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab, golimumab);
- anti-CD80/86 –CD28 (abatacept);
- anti-linfociti B (rituximab);
- anti- IL 16 (tocilizumab);
- anti-IL 1 (anakinra).

Dalle linee guida NICE, si evidenzia come tutte le terapie bDMARDs mostrano efficacia nella cura della sintomatologia se comparati ai DMARDs convenzionali. Tuttavia, le differenze risultano statisticamente significative ($p < 0.05$) per Golimumab cosomministrato con MTX e per Tocilizumab (con o senza MTX) [9]. Attualmente Anakinra è l'unico bDMARDs il cui uso è approvato anche nei bambini.

Nel corso dell'ultimo triennio, l'EMA (European Medicine Agency) ha approvato i primi tre farmaci biosimilari (Box 2) di Infliximab:

- Remsima® e Inflectra®, autorizzati nel corso dell'anno 2013;
- Flixabi®, nel maggio 2016.

Nel corso degli studi clinici previsti nell'ambito del *comparability exercise* (PLANETRA in pazienti con AR e PLANETAS in spondiloartrite anchilosante) i biosimilari CT-P13 (Remsima® e Inflectra®) si sono dimostrati sovrapponibili per efficacia rispetto all'originator Remicade® in pazienti con AR e spondiloartrite anchilosante [10]. L'incidenza di reazioni avverse (ADRs) è, inoltre, risultata sovrapponibile tra i farmaci sia nel corso degli studi PLANETRA e PLANETAS [10] che in quelli condotti nella reale pratica clinica. In particolare, durante lo studio PLANETRA, CT-P13 è risultato ben tollerato, mostrando un profilo di sicurezza a lungo termine sovrapponibile a quello di Infliximab Originator (Remicade®), sia nei pazienti *naive* sia dopo *switch*. L'incidenza delle ADRs nei pazienti trattati risulta simile. Lo studio ha dimostrato come la cosomministrazione con MTX in pazienti affetti da AR, non determina effetti negativi in termini di efficacia, immunogenicità o sicurezza. Dai risultati dello studio si evince, inoltre, che CT-P13 risulta efficace e ben tollerato anche nei trattamenti superiori a 2 anni [11]. Più recente, risulta lo studio per SB2 (Flixabi®) il cui endpoint primario era dimostrare l'equivalente efficacia, sicurezza ed immunogenicità rispetto all'Infliximab originator (Remicade®) [12].

Box 1. I Farmaci biologici

Secondo la definizione di medicinale biologico dell'EMA, un medicinale biologico è quello che contiene una o più sostanze attive derivate da una fonte biologica; alcune di queste sostanze attive possono essere già presenti nell'organismo umano [4]. I medicinali biologici differiscono dalle sostanze attive sintetizzate tramite metodiche di chimica farmaceutica tradizionale per molti aspetti, tra i quali ad esempio, la dimensione molecolare, la complessità strutturale, la stabilità del prodotto finale, il profilo delle impurezze e la possibilità di differenti modifiche co- e post-traduzionali rilevanti. La maggior parte dei farmaci biologici, essendo prodotti tramite procedimenti che operano su sistemi viventi (microrganismi o cellule animali), presentano numerosi aspetti di eterogeneità legati alla cellula ospite utilizzata, ai plasmidi impiegati per transfettare la cellula ospite e, quindi, trasferire il gene necessario per indurre l'espressione della proteina voluta, nonché alle condizioni di crescita e di fermentazione e alle differenti metodiche di purificazione. La struttura molecolare e il processo di produzione dei farmaci biologici giocano un ruolo importante nel determinarne il potenziale immunogenico definito come la capacità di indurre una reazione immunitaria nell'organismo. La maggior parte delle risposte immunitarie indesiderate indotte dai prodotti biologici sono moderate e non producono effetti negativi significativi nel paziente. Non si può escludere, tuttavia, che possano verificarsi effetti nocivi gravi a detrimento della salute del paziente e dell'efficacia e della sicurezza della cura [5].

Risulta pertanto evidente come i farmaci biologici, per la variabilità intrinseca delle molecole e per la complessità delle tecniche di produzione, siano particolarmente difficili da caratterizzare e da riprodurre, al punto che alcune differenze possono sussistere anche tra i diversi lotti di uno stesso prodotto, soprattutto se si sono verificate variazioni nelle condizioni di produzione [5].

Box 2 – I farmaci biosimilari

I farmaci biosimilari sono medicinali simili al prodotto biologico di riferimento già autorizzato e per il quale sia scaduta la copertura brevettuale [4]. Per essere approvati dalle attività regolatorie, i biosimilari devono fornire evidenze di comparabilità, ossia dimostrare di essere sovrapponibili in termini di efficacia e sicurezza rispetto ai farmaci già presenti sul mercato.

In Italia l'unica norma stabile che fa riferimento esplicito ai biosimilari è rappresentata dal D.Lgs n. 219/06 nel quale si sottolinea la necessità di condurre studi clinici per dimostrare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci biologici e biosimilari al fine di ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC). Successivamente si è aggiunto un *Position Paper* [4] dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), sui farmaci biosimilari, che stabilisce alcuni principi cardine:

- Un biosimilare ed il suo prodotto di riferimento, essendo ottenuti mediante processi produttivi inevitabilmente differenti, non sono identici, ma essenzialmente simili in termini di qualità, sicurezza ed efficacia.
- Il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono di fatto la stessa sostanza biologica. Come il medicinale di riferimento, il biosimilare presenta un certo grado di variabilità naturale. Un biosimilare viene approvato quando, si è dimostrato che, tale variabilità naturale ed eventuali differenze, rispetto al medicinale di riferimento, non influiscono sull'efficacia e sulla sicurezza [4].

L'Agenzia Regolatoria dei farmaci statunitense, la Food and Drug Administration (FDA), ha reso disponibile, nel Purple Book, l'elenco dei farmaci biologici, compresi eventuali biosimilari e prodotti biologici intercambiabili autorizzati dalla stessa FDA. La legislazione statunitense in termini di biosimilari ha, quindi, introdotto la definizione dell'intercambiabilità al momento dell'autorizzazione del prodotto biosimilare, a differenza del quadro regolatorio europeo, in cui le decisioni sull'intercambiabilità sono competenza dei singoli Stati Membri [6].

Di parere differente, invece, risulta l'AIFA che afferma, come i farmaci, biologici e biosimilari, siano "Simili ma non identici quindi non automaticamente interscambiabili e infatti, a differenza di quanto avviene per i farmaci equivalenti, non vale per i biosimilari il principio della sostituibilità automatica" [5]. In Italia AIFA chiarisce che i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati *sic et simpliciter* alla stregua dei prodotti equivalenti, escludendone quindi la sostituibilità automatica. Pur considerando che la scelta di trattamento, con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare, rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore, l'AIFA considera che i biosimilari costituiscono un'opzione terapeutica il cui rapporto rischio-beneficio è il medesimo di quello dei corrispondenti originatori di riferimento, come dimostrato dal processo regolatorio di autorizzazione [5].

Reazioni avverse

I più comuni effetti collaterali dei farmaci biologici sono le reazioni nel sito di iniezione: rossore, bruciore e prurito (Tabella 2). Dai dati presenti in letteratura, si evince che il numero di ADRs risulta statisticamente superiore durante il trattamento con Infliximab, rispetto agli altri bDMARDs. Tuttavia, il trattamento con Certolizumab (OR=4.75, CI: 1.52-18.45) o Anakinra (OR=4.05, CI 1.22-16.84), ha determinato l'insorgere di infezioni gravi, con conseguente morte, ospedalizzazione o somministrazione endovenosa di antibiotici [13]. In corso di terapia con anti-TNF-alfa sono stati osservati casi di comparsa e/o riattivazione di malattie demielinizzanti (sclerosi multipla, neurite ottica, mielite trasversa, sindrome di Guillan-Barrè, polineuropatia infiammatoria cronica demielinizzante). Particolarmente a rischio di sviluppare tali manifestazioni sarebbero i pazienti affetti da patologia infiammatoria intestinale [14]. Nella maggior parte dei casi, la sospensione del trattamento con farmaci biologici determina la risoluzione parziale o completa del quadro neurologico nella totalità dei pazienti [15].

Da una recente metanalisi, è emerso che durante il trattamento con farmaci biologici e biosimilari si possa diagnosticare e/o riattivare tubercolosi (0-0.6%), insufficienza cardiaca congestizia (CHF) e linfoma [14]. Si sospetta che la terapia immunosoppressiva per AR possa ridurre la sorveglianza immunitaria correlata a necrosi determinando un aumento del rischio di incidenza di tumori, ma le evidenze a supporto sono scarse [16-17]. Pertanto, ad oggi non è possibile stimare il rischio di riattivazione TB, o di incidenza di CHF e linfoma [18].

Dai dati estrapolati dalla pratica clinica, si evince che la somministrazione di inibitori TNF-alfa in combinazione con DMARDs, in gestanti affette da AR, incrementa il rischio di aborto spontaneo [15].

Lo scompenso cardiaco congestizio in classe NYHA III o IV costituisce una controindicazione assoluta all'utilizzazione degli anti-TNF-alfa per il pericolo di peggioramento del quadro clinico e di decesso del paziente [9, 18].

Tabella 1. Terapie bDMARDs attualmente disponibili per la terapia dell'AR

CATEGORIA	PRINCIPIO ATTIVO	STRUTTURA BIOCHIMICA	TIPO DI SOMMINISTRAZIONE
ANTI-TNF	INFLIXIMAB	Anticorpo Monoclonale chimerico umano-murino (IgG1)	Infusione ev
	ADALIMUMAB	Anticorpo Monoclonale ricombinante umano (IgG1)	Sottocute
	ETANERCEPT	Proteina di fusione costituita dalla porzione extracellulare del recettore p75 per il TNF-alfa associato al frammento Fc di una IgG1 umana	Sottocute
	CERTOLIZUMAB	Frammento Fab' (Frammento legante l'antigene) di anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato	Sottocute
	GOLIMUMAB	Anticorpo monoclonale umano IgG1k ricombinante	Sottocute
ANTI- CD80/86 - CD28	ABATACEPT	Proteina recettoriale di fusione prodotta attraverso la tecnologia del DNA ricombinante	Infusione ev Sottocute
ANTI-LINFOCITI B	RITUXIMAB	Anticorpo Monoclonale chimerico umano-murino	Infusione ev
ANTI-IL6	TOCILIZUMAB	Anticorpo Monoclonale ricombinante umanizzato (IgG1)	Infusione ev o Sottocute
ANTI-IL1	ANAKINRA	Antagonista recettore dell'IL-1	Sottocute

Tabella 2. Principali ADRs associate all'uso di terapie bDMARDs

EFFETTI COLLATERALI
Reazione nel sito di iniezione
Rash cutaneo, orticaria, vasculite cutanea
Cefalea, vertigini, turbe comportamentali
Disturbi gastro-intestinali
Leucopenia, piastrinopenia
Aumento enzimi epatici
Alopecia
Infezione alte vie aeree
Infezioni cutanee
Varicella o Herpes Zoster
Polmonite
Meningite asettica
Riacensione o esordio di infezione tubercolare

Bibliografia

- [1] Fedele D., Marra A., Carletti R., Scanavacca P., Analisi di costo efficacia dei farmaci biologici nel trattamento dell'artrite reumatoide. GIFF. 7: 44-52. 2015.
- [2] Iain B., Schett G., The pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med, 365: 2205-19, 2011.
- [3] Miossec P., Rheumatoid arthritis: still a chronic disease. The Lancet, 381: 884-886, 2013.
- [4] Singh J.A., Hossain A., Tanjong Ghogomu E., Kotb A., Christensen R., Mudano AS., Maxwell LJ., Shah NP., Tugwell P., Wells GA. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016.
- [5] [AIFA Position Paper Biosimilari 2013](#)
- [6] [AIFA Concept Paper Biosimilari 2016](#)
- [7] [AIFA Purple Book FDA](#)
- [8] [Costa J., Lemos L., Machado M. et al., Infliximab, methotrexate and their combination for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Rev. Bras. Reumatol. 55:146-158. 2015](#)
- [9] NICE Guidance. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed. 2016.
- [10] [SIF Position Paper Biosimilari 2016](#)
- [11] Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, Miranda P, Ramiterre E, Lanzon A, Baranauskaite A, Wiland P, Abud-Mendoza C, Oparanov B, Smiyan S, Kim H, Lee SJ, Kim S, Park W. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. Ann Rheum Dis. 76:355-363. 2017.
- [12] Choe JY, Prodanovic N, Niebrzydowski J, Staykov I, Dokoupilova E, Baranauskaite A, Yatsyshyn R, Mekic M, Porawska W, Ciferska H, Jedrychowicz-Rosiak K, Zielinska A, Choi J, Rho YH, Smolen JS. A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. Ann Rheum Dis. 76:58-64. 2017.
- [13] Codreanu C, Damjanov N. Safety of biologics in rheumatoid arthritis: data from randomized controlled trials and registries. Biologics. 9:1-6. 2015.
- [14] Kwon HJ, Coté TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. Ann Intern Med. 138:807-11. 2003.
- [15] Gupta G, Gelfand JM, Lewis JD. Increased risk for demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 129:819-26. 2005.

[16] Kievit W, Fransen J, Oerlemans AJ, Kuper HH, van der Laar MA, de Rooij DJ, De Gendt CM, Runday KH, Jansen TL, van Oijen PC, Brus HL, Adang EM, van Riel PL. The efficacy of anti-TNF in rheumatoid arthritis, a comparison between randomised controlled trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 66:1473-8. 2007.

[17] Braun J, Kay J. The safety of emerging biosimilar drugs for the treatment of rheumatoid arthritis, *Expert Opinion on Drug Safety.* 1744-1764. 2017.

[18] Atzinger C., Guo J., *Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in a National, Privately Insured Population: Utilization, expenditures, and price Trends.* *Am Health Drug Benefits.* 10: 27-36. 2017.