

Farmaci biologici di seconda generazione: vera efficacia e false virtù.

Dr. Costantino Botsios, Dr. Bernd Raffeiner, Prof. Leonardo Punzi.

Cattedra e U.O.C. di Reumatologia, Università-Azienda Ospedaliera di Padova

La terapia con i farmaci biologici é al centro di un ampio interesse pubblico, non solo per la sua efficacia ed il suo elevato costo ma anche per la recente o imminente introduzione nel prontuario terapeutico di farmaci biologici di seconda generazione e pertanto oggetto di dibattito nei mezzi di comunicazione (giornali, televisione).

Per capire come funzionano i farmaci biologici dobbiamo partire dai meccanismi immunologici che stanno alla base delle malattie, per il cui trattamento sono stati ideati.

Il nostro sistema immunitario dispone di potenti armi per proteggere il nostro organismo da microorganismi esterni come batteri, funghi e virus. Questo sistema è in grado di identificare “intrusi” ed iniziare reazioni di difesa che per essere efficaci, senza esagerare e creare danno, sono in grado di distinguere tra proteine nemiche che sono dannose e proteine innocue, che costituiscono i nostri tessuti. Per salvaguardare il nostro organismo le cellule immunitarie si avvalgono di una stretta rete di comunicazione tra loro, sia tramite molecole che richiedono un contatto diretto tra le cellule, sia tramite molecole solubili che esprimono la loro funzione anche a distanza.

Negli stati di patologia nasce uno squilibrio di tale comunicazione. Per motivi non ancora del tutto chiari (entrano in gioco comunque fattori genetici ed ambientali) il sistema immunitario scambia proteine proprie per nemiche ed aggredisce vari tessuti. Nel caso dell’artrite reumatoide questa auto-aggressione è diretta contro le articolazioni, nelle spondiloartriti contro i tendini, nella psoriasi contro la cute, nel morbo di Crohn contro le anse intestinali, nelle vasculiti contro i vasi, nella sclerosi multipla contro il sistema nervoso e nel lupus sistemico eritematoso contro molteplici organi. Le cellule producono una quantità elevata di messaggeri solubili, che segnalano alle altre di attaccare e di produrre infiammazione. I più importanti messaggeri sono il TNF α , l’ interleuchina 1 e l’ interleuchina 6.

I primi farmaci biologici sono stati costruiti appositamente per legare e neutralizzare la molecola centrale dell’ infiammazione nell’artrite reumatoide, nelle spondiloartriti, nella psoriasi, nel morbo di Crohn e nelle vasculiti: il TNF- α . Etanercept, infliximab ed adalimumab, i farmaci biologici anti-TNF α , si sono dimostrati efficaci in queste patologie,

nelle forme moderate severe non rispondenti alle terapie convenzionali. Inoltre sono in grado di arrestare la progressione del danno strutturale, traguardo non sempre assicurato dalle altre terapie. Con questi farmaci la vita di molti pazienti destinati ancora fino a pochi anni fa ad una progressiva disabilità è stata cambiata radicalmente. Purtroppo si è visto che una percentuale di pazienti non risponde adeguatamente a tali terapie o perde l'efficacia del trattamento dopo un iniziale beneficio. Il cambio di trattamento da un anti-TNF α ad un altro ha risolto in parte questo problema. I meccanismi per cui questi farmaci con lo stesso principio d'azione hanno risposte diverse non sono ancora del tutto chiare. In parte sono legate a minime differenze presenti tra i tre farmaci. In altre patologie quali la sclerosi multipla ed il lupus eritematoso sistemico gli anti-TNF α hanno dato risultati insoddisfacenti o controproducenti e sono generalmente controindicati in queste condizioni.

Un altro messaggero importante è l'interleuchina-1. Anakinra, che la neutralizza, è utile in una piccola percentuale di artrite reumatoide per il suo forte effetto anti-erosivo, inoltre è molto efficace nel morbo di Still giovanile e dell'adulto, in rare sindromi dette autoinfiammatorie e nell'artrosi fortemente erosiva. La somministrazione giornaliera e frequenti reazioni in sede di iniezione sottocutanea sono forti punti negativi.

Per queste questioni aperte l'industria farmaceutica ha investito importanti risorse economiche per produrre nuovi farmaci biologici.

Due farmaci biologici ad azione diretta contro molecole di superficie delle cellule immunitarie che interferiscono con la comunicazione cellula-cellula, sono già nella pratica clinica. Il Rituximab utilizzato già in Ematologia è in grado, legandosi ad una specifica proteina sulla membrana cellulare, di eliminare una parte dei linfociti B. Questo particolare sottogruppo di cellule immunitarie non produce solo anticorpi, quali il fattore reumatoide, ma attiva anche direttamente altre cellule aggressive. Nei casi di artrite reumatoide dove queste cellule hanno una importanza maggiore il farmaco è probabilmente maggiormente efficace. Inoltre si è dimostrato molto potente nelle connettiviti quali il lupus eritematoso sistemico e nelle vasculiti non responsive ad altri farmaci. Un vantaggio del farmaco è la somministrazione in sole due volte l'anno per via endovenosa, uno svantaggio il relativamente lungo periodo prima di mostrare la sua efficacia.

L'ultimo arrivato è l'abatacept, già in uso negli Stati Uniti da sei anni per il trattamento dell'artrite reumatoide moderata-severa. Interagisce direttamente nella comunicazione tra i linfociti T ed altre cellule immunologiche. La somministrazione è endovenosa. Le potenzialità

sono molto ampie visto il blocco di effettori centrali della risposta immunitaria ma la sua efficacia si deve ancora dimostrare in patologie autoimmuni al di fuori dell'artrite reumatoide.

Due nuovi farmaci biologici bloccanti il TNF α sono in arrivo tra breve: golimumab e certolizumab. Non sono piú efficaci degli anti-TNF α già in commercio ma presentano intervalli di somministrazione piú lunghi.

Il primo biologico in arrivo, che riduce gli effetti dell'interleuchina 6 è il tocilizumab. Concettualmente sembrerebbe utile in forme di artrite reumatoide caratterizzate da importante infiammazione sistemica e potrebbe aver un ruolo maggiore anche nelle vasculiti. Inoltre ha dimostrato una buona efficacia nell'artrite reumatoide giovanile.

I farmaci biologici di prima e quelli di seconda generazione vengono prodotti con le stesse metodiche biotecnologiche e la loro produzione è sottoposta alle stesse misure di controllo di qualità. La loro differenza non è legata ad una piú alta efficacia dei nuovi ma alla diversità d'azione. Sono diverse le molecole con cui interagiscono e che neutralizzano. Se si parla di rischi, soprattutto di rischi infettivi, i farmaci biologici di seconda generazione hanno dimostrato lo stesso profilo di sicurezza dei "vecchi" considerando però che la sicurezza a lungo termine degli anti-TNF α si limita all'esperienza di ormai 15 anni mentre quella dei nuovi di assai meno tempo. Attualmente la scelta di un farmaco biologico è condizionata dalla esperienza o preferenza del reumatologo curante e dalla disponibilità dei vari biologici nel centro di appartenenza. In futuro, vari test di laboratorio potrebbero identificare distinte forme di artrite reumatoide o di altre malattie autoimmuni ed il farmaco biologico piú idoneo per il loro trattamento.