



Attitude, Skills, and Knowledge  
in Oncology Biosimilars

# Capitolo 7: Immunogenicità

# Obiettivi di apprendimento

Al termine di questo capitolo, il lettore sarà in grado di:

- valutare l'impatto dell'immunogenicità sui prodotti biofarmaceutici
- descrivere l'influenza di piccole modifiche apportate al processo di produzione (o alla formulazione) sull'immunogenicità e sulla conseguente sicurezza ed efficacia di un prodotto biofarmaceutico
- ricordare e trattare i fattori legati all'immunità, al paziente e al prodotto associati all'immunogenicità di un farmaco biologico e la necessità della farmacovigilanza

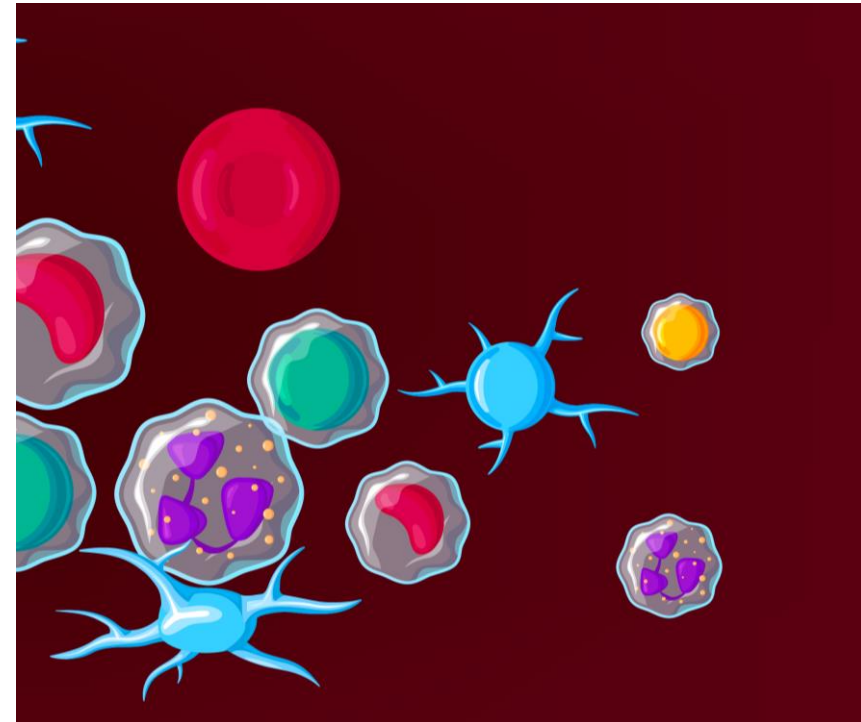


# Introduzione del capitolo 7

- Le proteine terapeutiche, i farmaci biologici e i biosimilari possono essere riconosciuti dal sistema immunitario umano come antigeni, inducendo una risposta immunitaria, processo noto come immunogenicità<sup>1</sup>
- L'immunogenicità può causare problemi di sicurezza e avere un impatto sull'efficienza e sulla potenza del farmaco<sup>2</sup>
- La risposta immunogenica ad un farmaco biologico non è necessariamente indesiderabile (ad es. la vaccinazione)<sup>3</sup>; tuttavia, l'immunogenicità, in alcuni casi, può determinare una perdita di efficacia ed altri effetti indesiderati.<sup>4</sup> In questo capitolo si parlerà di immunogenicità come risposta immunitaria avversa
- Il potenziale immunogenico dei farmaci biologici può essere complesso da accertare, e gli studi clinici potrebbero non essere adeguati a rivelare reazioni avverse rare o risposte immunitarie che evolvono lentamente<sup>1</sup>
- La valutazione dell'immunogenicità dovrebbe basarsi su analisi di dati immunologici, farmacocinetici, farmacodinamici, di efficacia clinica e di sicurezza, e integrata da un piano di gestione del rischio dettagliato della farmacovigilanza nella fase post-marketing<sup>1</sup>

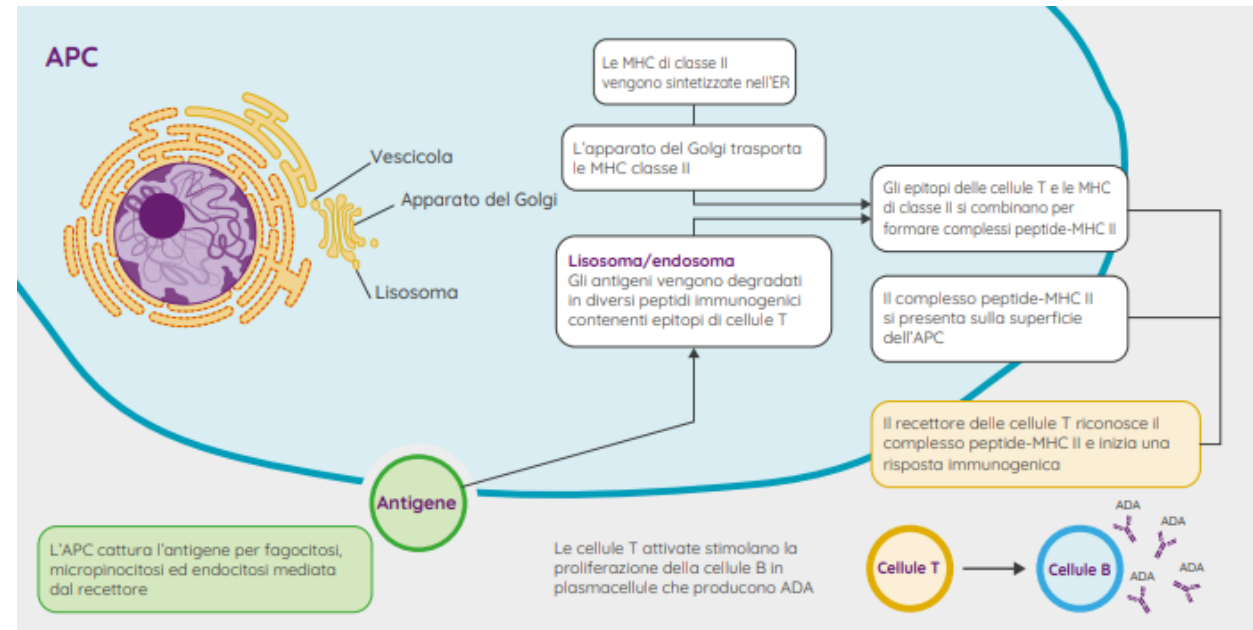
# La risposta immunitaria viene diretta contro un antigene

- Le risposte immunitarie vengono dirette contro sostanze “estranee” come le proteine espresse sugli agenti patogeni, detti antigeni.<sup>1</sup>
- I farmaci biologici e i biosimilari, che sono tipicamente proteine (anticorpi, ormoni o citochine), possono essere antigenici e indurre talvolta una risposta immunitaria dell’ospite che porta alla produzione di anticorpi anti-farmaco (ADA)<sup>2</sup>
- L’autoimmunità si verifica quando viene diretta una risposta immunitaria contro sostanze “self”



# La risposta immunogenica è mediata da cellule T CD4+

- L'elaborazione e la presentazione dell'antigene sono fondamentali nell'immunogenicità
- Le APC catturano gli antigeni e li degradano in peptidi antigenici (epitopi), che legano alle molecole MHC di classe II con l'APC<sup>1</sup>
- Quando viene rilevato un coniugato MHC-epitopo, le cellule T CD4+ sono attivate e stimolano la proliferazione di cellule B<sup>2</sup>
- Le cellule B rilasciano anticorpi IgG, denominati ADA quando sono prodotti in risposta a un agente terapeutico<sup>3</sup>
- Gli anticorpi rilasciati cercano e neutralizzano il materiale estraneo che ha stimolato la loro produzione



ADA, anticorpi anti-farmaco; APC, cellula che presenta l'antigene; IgG, immunoglobulina G; MHC, complesso maggiore di istocompatibilità.

1. Bakela et al., *Immunology*. 2017;153:315–324. 2. Hwang et al., *Exp. Mol. Med.* 2020;52(5):750–761. 3. Vaisman-Mentesh et al., *Front. Immunol.* 2020;11:1951. 4. Paul et al., *Front. Immunol.* 2020;10:3151.

# L'auto tolleranza è regolata mediante la circolazione delle cellule T regolatrici

- I farmaci biologici possono “influire sull'auto tolleranza”, in modo simile alla risposta immunitaria indotta dagli autoantigeni nelle malattie autoimmuni<sup>1</sup>

Gli inibitori del TNF adalimumab e infliximab inducono risposte immunitarie diverse *in vivo*<sup>1</sup>

L'adalimumab ha meno epitopi di cellule T e un numero maggiore di epitopi riconosciuti dalle cellule T *regolatrici*, come l'infliximab<sup>1</sup>

Di conseguenza, l'adalimumab è meno immunogenico dell'infliximab nella pratica clinica<sup>1</sup>

I primi lavori che hanno portato allo sviluppo dell'infliximab hanno riconosciuto che gli mAbs ingegnerizzati da fonti non umane (ad es. da topi) potevano essere resi meno immunogenici sostituendo la porzione murina della sequenza genica con componenti umane<sup>1,2</sup>

Questo è noto come anticorpo umanizzato (o chimerico)<sup>1,2</sup>

# L'autoimmunità può presentarsi in rare circostanze

In individui suscettibili, le cellule T, le cellule B e gli ADA attivati possono reagire in modo incrociato con peptidi naturali che hanno epitopi simili ad antigeni estranei, compresi i farmaci biologici

Tale “mimetismo molecolare” potenzialmente potrebbe portare ad autoimmunità

L'equilibrio tra tolleranza e autoimmunità è molto complesso e coinvolge fattori intrinseci (ovvero la genetica dell'ospite) e ambientali

# L'impatto degli ADA dipende da diversi fattori

- Che un Ada influenzi il profilo farmacocinetico, farmacodinamico o di tollerabilità di un farmaco biologico, dipende da:<sup>1</sup>
  - titolo (livello di produzione anticorpale)
  - durata
  - attività di neutralizzazione

## Anticorpi neutralizzanti

- Legame ai domini attivi delle proteine
- Riduzione dell'attività dei farmaci biologici<sup>1</sup>

## Anticorpi non neutralizzanti

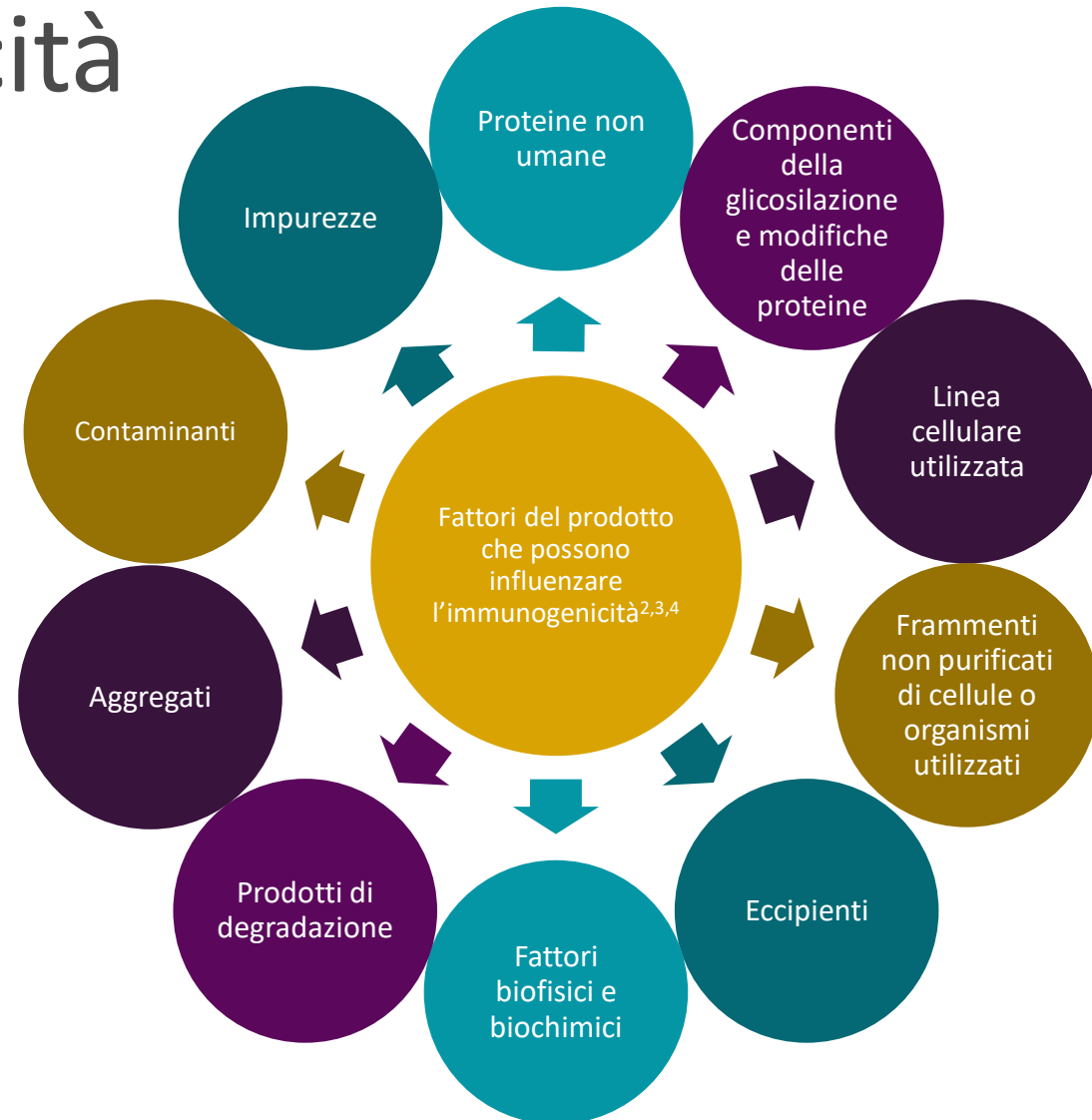
- Legame a domini non attivi
- Influenza sulla clearance del farmaco
- Alterazione del suo profilo farmacocinetico e farmacodinamico
- Compromissione dell'obiettivo tissutale<sup>1,2,3</sup>

# Gli ADA possono indurre reazioni o condizioni potenzialmente mortali<sup>1</sup>

- Gli ADA possono reagire in modo incrociato con le proteine endogene, inducendo il sistema immunitario ad attaccare le proteine naturali dell'organismo<sup>2</sup>, con conseguenti carenze (ad es. anemia grave o emorragie)<sup>1,3</sup>
- L'immunogenicità a un farmaco biologico che porta al rilascio di ADA di isotipo IgE può causare reazioni di ipersensibilità di tipo 1:
  - mediate da basofili e mastociti
  - scatenando reazioni infusionali o, in casi gravi, anafilassi<sup>4</sup>
- I grandi complessi di proteina terapeutica-ADA che non vengono eliminati metabolicamente possono precipitare nei tessuti, causando potenzialmente danni ai tessuti e insufficienza degli organi<sup>4</sup>

# Fattori correlati al farmaco influenzano il rischio di immunogenicità

- Gli anticorpi terapeutici o le citochine che hanno come bersaglio altre molecole di segnalazione (ad es. farmaci biologici utilizzati generalmente in oncologia) tendono ad avere dimensioni più grandi e più complesse rispetto ai farmaci biologici di tipo sostitutivo (ad es. l'insulina)
  - I farmaci biologici di tipo sostitutivo con sequenze completamente umanizzate che sostituiscono una proteina endogena, hanno un rischio minore di causare una risposta immunogenica<sup>1</sup>
- Il rischio di immunogenicità può essere influenzato anche dal grado di “umanizzazione” (ovvero l'utilizzo della tecnologia ricombinante) rispetto ai prodotti sostitutivi di origine animale



# Fattori correlati al farmaco influenzano il rischio di immunogenicità



## Via di somministrazione

- Generalmente la via IM è più immunogenica, seguita dalla via SC
- La via EV è la meno immunogenica<sup>1,2</sup>
- La via SC può essere più immunogenica rispetto alle formulazioni EV a causa delle differenze nell'elaborazione dell'antigene da parte delle cellule dendritiche e di altre APC<sup>1</sup>



## Frequenza della dose

- Il rischio di immunogenicità aumenta con dosaggi più frequenti



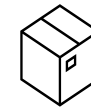
## Durata del trattamento

- A breve termine è generalmente meno immunogenico che a lungo termine



## Processo di produzione

- Può introdurre impurità o alterare la struttura tridimensionale (ad es. per ossidazione o aggregazione)



## Manipolazione e conservazione

- Può alterare la struttura tridimensionale (ad es. tramite ossidazione o aggregazione)

APC, cellula che presenta l'antigene; IM, intramuscolare; EV, endovenosa, SC, sottocutanea.

1. Schellekens et al., *J. Immunotoxicol.* 2006;3(3):123–130. 2. Fathallah et al., *AAPS. J.* 2013;15(4):897–900. 3. European Medicines Agency. 2017. Available at: <https://bit.ly/3ofcuGd> [Accessed December 2021]. 4. Jawa et al., *Front. Immunol.* 2020;11:1301. 5. Heo et al., *J. Exp. Biomed. Sci.* 2009;15:161–166.

# Fattori relativi al paziente e alla malattia possono influenzare il rischio



## Comorbidità

- La presenza di alcune condizioni di comorbidità può influenzare il rischio di immunogenicità, ad esempio:<sup>1,2</sup>
  - Disturbi da immunodeficienza
  - Infezioni croniche
  - Allergie



## Farmaci concomitanti

- La produzione di anticorpi può essere ridotta dall'immunosoppressione



## Fattori genetici

- I pazienti con disturbi genetici che portano a un'espressione carente della proteina naturale possono non tollerare forme terapeutiche sostitutive della proteina se vengono riconosciute come neoantigene (non-self)<sup>1</sup>
- Una variazione delle molecole MHC e dei TCR può modificare il riconoscimento immunitario dei componenti dei farmaci biologici<sup>1</sup>
- Le citochine e i recettori differenzialmente espressi possono influenzare l'intensità e l'evoluzione della risposta immunitaria<sup>1,2</sup>



## Età

- Pazienti molto giovani con un sistema immunitario immaturo possono mostrare una risposta discrepante, mentre individui più anziani possono mostrare un'immunosenescenza legata all'età<sup>1</sup>



## Stato nutrizionale

- Lo stato nutrizionale può influenzare la funzione immunitaria alterando le citochine circolanti e influenzando popolazioni di cellule immunitarie<sup>3</sup>
- La denutrizione è associata alla soppressione immunitaria<sup>3</sup>
- La sovranutrizione può indurre un'inflammatione cronica di basso grado che interrompe l'immunità protettiva e promuove l'autoreattività<sup>3</sup>

MHC, complesso maggiore di istocompatibilità; TCR, recettore delle cellule T.

1. European Medicines Agency. 2017. Available at: <https://bit.ly/3ofcuGd> [Accessed December 2021]. 2. Jawa et al., *Front. Immunol.* 2020;11:1301. 3. Alwarawrah et al., *Front. Immunol.* 2018;9(1055).

# Ci sono dati limitati che correlano gli ADA a malattie autoimmuni

- La produzione di autoanticorpi raramente sviluppa una malattia autoimmune<sup>1</sup>
- Nel caso di autoimmunità indotta da vaccini, le informazioni si basano per lo più su rapporti aneddotici e su studi osservazionali non controllati<sup>1</sup>
- L'aumento dell'uso dei farmaci biologici provocherà un aumento dell'incidenza dello sviluppo di autoanticorpi. Il maggior volume di dati aiuterà a chiarire se il rischio di malattie autoimmuni correlate ai farmaci biologici è significativo o meno



# I prescrittori devono prestare attenzione ai possibili segni di immunogenicità

- Mentre i produttori mirano a sviluppare farmaci biologici che presentino un rischio di immunogenicità minimo, tutti riferiscono qualche rischio, di grado diverso
- È importante ricordare che possono verificarsi effetti avversi immunogenici acuti o ritardati e che possono essere diversi nelle indicazioni<sup>1</sup>
- Le reazioni non allergiche all'infusione (ovvero non IgE-mediate) generalmente si osservano nel corso della prima somministrazione e possono essere mitigate con un'adeguata premedicazione
- Possono comparire anche effetti dell'autoimmunità, come la reattività incrociata con proteine endogene con funzioni fisiologiche chiave, e presentare rischi significativi per la salute; pertanto devono essere monitorate le misurazioni chiave di laboratorio

I prescrittori devono essere attenti e vigilare in modo rigoroso e continuo anche sui farmaci biologici autorizzati

È consigliabile aumentare la consapevolezza in tutto l'MDT delle cause e degli esiti dell'immunogenicità

# Considerare l'implementazione di pratiche di monitoraggio dell'immunoterapia

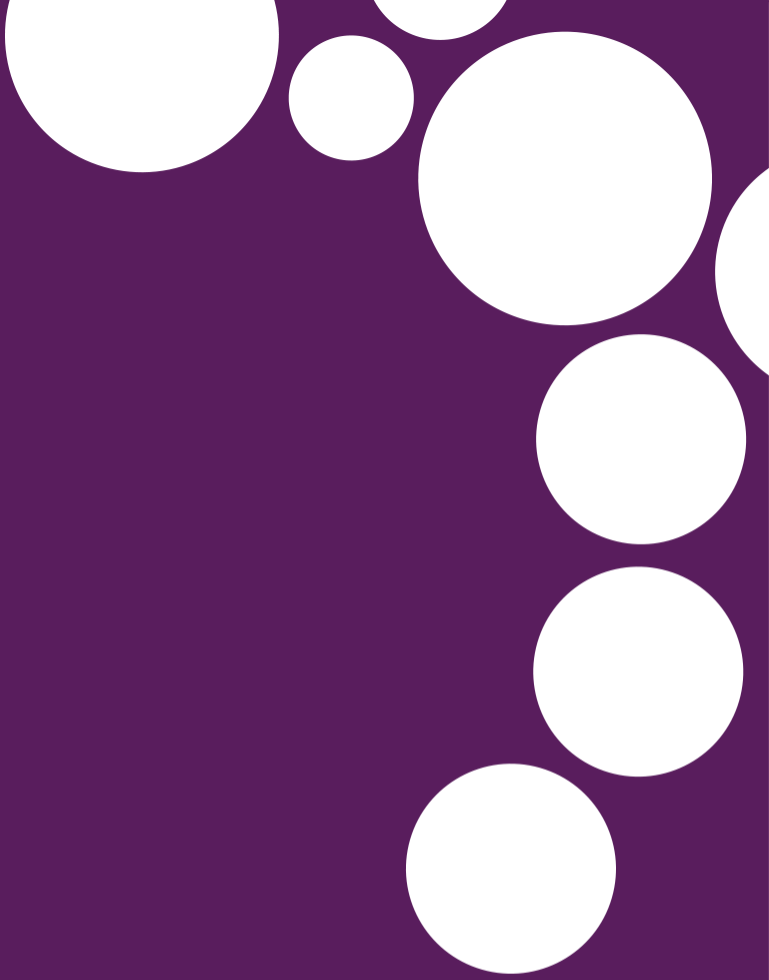
Le informazioni sulla prescrizione generalmente non indicano come o quando monitorare i pazienti per lo sviluppo di ADA e potrebbero non essere disponibili test appropriati di routine

Un TDM reattivo, in particolare nei casi di perdita di risposta primaria o secondaria, ipersensibilità e reazioni allergiche nel sito di iniezione o di altro tipo, è un compito che tutti gli operatori sanitari che trattano farmaci biologici devono eseguire

Molte istituzioni raccolgono campioni di siero a scopo di ricerca; in tali programmi, può essere opportuno includere pazienti a cui si somministrano farmaci biologici

# Riepilogo del capitolo 7

- I farmaci biologici e i biosimilari possono indurre una reazione immunitaria, ovvero, possono essere associati ad immunogenicità che può influire su efficacia e sicurezza
- Queste grandi molecole di farmaci, generalmente proteine, possono contenere siti antigenici che attivano le cellule immunitarie e provocano la produzione di anticorpi, sia diretti contro il farmaco (ovvero gli ADA) che contro altre proteine dell'organismo
- Gli ADA possono interrompere il profilo farmacocinetico, farmacodinamico o di tollerabilità di un farmaco biologico e, in casi rari, indurre disturbi immunitari
- L'immunogenicità di un farmaco biologico è influenzata dalle sue proprietà molecolari e di formulazione, così come da fattori inerenti ai pazienti
- L'immunogenicità collegata ai farmaci biologici è un problema molto complesso e gli MDT coinvolti nella prescrizione, preparazione e somministrazione di tali farmaci devono essere consapevoli dei rischi ed essere sempre attenti



Questa attività didattica indipendente è sostenuta da un finanziamento di Pfizer Inc.  
PCM Scientific è la società di formazione medica che opera come segreteria scientifica e organizzatore di questo programma. L'attività è gestita in modo indipendente dal sostenitore finanziario e tutti i contenuti sono creati dai docenti.

Nessun finanziatore ha partecipato al contenuto dell'attività.

©PCM Scientific 2022

[ask-biosimilars.com](http://ask-biosimilars.com)