

“Nuovi approcci alla valutazione del rischio degli anticorpi monoclonali”

Annarita Meneguz, Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità

mail annamene@iss.it o annarita.meneguz@iss.it

La natura del prodotto in sviluppo determina il programma non clinico di sicurezza, che deve essere affrontato con strategie diverse a seconda che si tratti di una nuova entità chimica o un nuovo prodotto biologico o di derivazione biotecnologica. In particolare per gli anticorpi monoclonali (MAB all'acronimo inglese), non esiste un programma non clinico standard essendo ognuno di questi farmaci dotato di un meccanismo d'azione “unico”, la cui valutazione necessariamente deve essere condotta secondo un approccio “caso per caso”. Le differenze fondamentali esistenti tra una molecola chimica ed un MAB da considerare nella valutazione

Molecola chimica	Anticorpo monoclonale
Basso peso molecolare	Alto peso molecolare
Esempi precedenti	Unicità
Dati storici	Controlli simultanei
Indipendenza dalla specie	Specie specificità
Meccanismo specifico	Meccanismo pleiotropico
Metabolismo	Degradazione
Massima dose tollerata	Ottima dose biologica

L'ultima delle differenze elencate è probabilmente la più importante. Gli anticorpi monoclonali sono prodotti biologici medicinali rappresentati da una popolazione omogenea di anticorpi prodotti da un clone cellulare (ibridoma) ottenuto per fusione di cellule immunoproduttrici con cellule di mieloma maligno, dotate di specificità verso un solo epitopo dell'antigene immunizzante con la capacità di legarsi esclusivamente a certe strutture molecolari presenti nelle cellule. Così, alcuni di questi anticorpi vanno a legarsi alle cellule tumorali, determinandone la morte, oppure a occupare recettori che altrimenti sarebbero occupati da altre sostanze fisiologicamente presenti nell'organismo, impedendo una certa reazione (per esempio, l'infiammazione) o potenziandone altre. In questi casi individuare la dose biologicamente efficace, che tenga conto anche della dose attiva nei modelli farmacodinamici (pharmacodynamic effective dose PED) e non solo i parametri tipici dello studio tossicologico, dose senza effetto o massima dose tollerata (NOAEL e MTD), è più utile ai fini della valutazione di sicurezza non clinica dei MAB. Molti degli effetti avversi di questi medicinali infatti sono una diretta conseguenza di un'estensione della loro attività farmacologica primaria, e quindi effetti su organi bersaglio, ad eccezione della ipersensibilità sviluppatasi durante le dosi ripetute, sono rari.

La linea guida chiave disponibile per questa tipologia di composti è la ICH S6 “Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology- derived Pharmaceuticals” (CPMP/ICH/302/95, www.emea.europa.eu), intesa primariamente a raccomandare aspetti di base comuni per la valutazione non clinica di NPB fra cui gli anticorpi monoclonali. La linea guida insiste in maniera approfondita sulla selezione della specie adeguata per la conduzione di questi studi: è necessario cioè individuare la “specie rilevante”, cioè quella in cui il MAB in esame sia farmacologicamente attivo in seguito all'espressione dello stesso recettore o epitopo. La guida propone anche l'uso di una sola specie se una sola risulta rilevante, scoraggiando la conduzione di studi in altre specie perché non eticamente accettabile e potenzialmente pericolosa, essendovi la possibilità di ottenere risultati non interpretabili o ancor peggio fuorvianti causa di erronee scelte successive. Viene scoraggiata anche la conduzione dei test standard di genotossicità richiesti per le NCE, perché non applicabili agli anticorpi monoclonali.