

# BIOLOGICKÁ TERAPEUTIKA – MODERNÍ SMĚR FARMACIE

## SOUČASNÉ UPLATNĚNÍ BIOLOGICKÉ LÉČBY

V poslední době se však do terapie opět dostává řada látek biologického původu. Jejich zavedení umožnil rozvoj metod molekulární biologie, genetiky, biochemie a dalších věd.

Mezi moderní biologická terapeutika lze zařadit mnoho skupin léčiv, např.:

- monoklonální protilátky,
- rekombinantní fyziologické proteiny a jejich analogy – např. růstové hormony, superaktivní analogy gonadorelinu a další,
- cytokiny – interferony, interleukiny, hematopoetické růstové faktory (erythropoetin, G-CSF),
- solubilní receptory a řadu dalších.

*(Je ale také třeba zaregistrovat a odlišovat termín „léčivé přípravky pro moderní terapie“, který evropská a v budoucnu i česká legislativa používá pro genovou terapii, somatobuněčnou terapii a léčivé přípravky tkáňového inženýrství, pozn. autora.)*

V užším slova smyslu se pojmu biologická léčba používá zejména pro přípravky cílené na léčbu řady chorob onkologických, popřípadě souvisejících s imunitou – např. revmatických onemocnění, roztroušené sklerózy, idiopatických střevních zánětů, psoriázy, astmatu, makulární degenerace aj.

Z tohoto pohledu se mezi biologická léčiva řadí zejména v onkologii:

- monoklonální protilátky – např. bevacizumab (zároveň i antiangiogenní léčivo), cetuximab, rituximab, trastuzumab aj.,
- inhibitory tyrosinkináz – imatinib, erlotinib, lapatinib,
- antiangiogenní léčiva – sorafenib, sunitinib, temsirolimus,
- diferenciační léčba – bexaroten, tretinoin, kyselina all-transretinová,
- inhibitory proteasomu – bortezomib.

V revmatologii se uplatňují zejména monoklonální protilátky, cílené proti TNF $\alpha$ , způsobující depleci B-lymfocytů, popřípadě blokující kostimulační signály pro T-lymfocyty. Dále sem řadíme etanercept, který v podstatě solubilním receptorem TNF $\alpha$  navázaným na F $c$  fragment IgG $_1$ . V léčbě idiopatických střevních zánětů se podobně uplatňují anti-TNF přípravky, stejně jako v léčbě psoriázy. Natalizumab, protilátka užívaná pro léčbu roztroušené sklerózy, je inhibitorem integrinu, a podílí se tak zřejmě na zábráně migrace T-lymfocytů do CNS. V léčbě těžkého perzistujícího astmatu se uplatňuje monoklonální protilátka proti IgE (omalizumab). V léčbě makulární degenerace se používají antiangiogenní léčiva (pegaptanib, ranibizumab).

## RIZIKA BIOLOGICKÉ LÉČBY

Biologická léčiva byla od počátku nadšeně přijímána jako cílená, a tedy velmi účinná, a přitom

## PharmDr. Petr Horák

Nemocniční lékárna FN Motol, Praha,  
a Katedra lékárenství IPVZ, Praha

*V posledních desetiletích zaznamenáváme velký návrat vlivu biologických věd do oblasti výzkumu a vývoje nových léčiv. Historicky používaná léčiva biologického původu, tradičně nazývaná léčiva přírodními, byla mnohdy léčiva komplexní povahy, užívajícími často části tkání, pletiv či těl svých původců – rostlin, živočichů nebo hub. S vývojem farmaceutických věd se zlepšovaly extrakční a čistící postupy, což často vedlo k zavádění konkrétních účinných látek přírodního původu do terapie, zatímco jindy se jako prospěšnější ukázalo zachování celého komplexu účinných látek (např. digoxin vs. extractum valerianae). S vývojem farmaceutické chemie se celá řada přírodních látek stala předlohou pro léčiva chemického původu, která svými zlepšenými farmakologickými vlastnostmi postupně (spolu s nově objevenými aktivními chemickými sloučeninami) většinu přírodních látek z terapie vytlačila, zejména v oblasti léčby závažnějších diagnóz (přesto existuje řada výjimek, např. paklitaxel a řada jiných cytostatik přírodního původu).*

zatížená menším množstvím nežádoucích účinků. Do jisté míry je to samozřejmě pravda, při srovnání nežádoucích účinků biologické léčby a tradičních chemických léčiv biologika často vítězí, přesto mají celou řadu známých nežádoucích účinků a další jsou teprve nacházeny. Za zmínku rozhodně stojí postupně doplňovaná varování u anti-TNF přípravků – na podzim roku 2009 bylo např. Úřadem pro potraviny a léčiva USA (FDA – Food and Drug Administration) vydáno tzv. „black-box warning“, týkající se zvýšení rizika vzniku lymfomů u dětí a adolescentů, leukemií u všech věkových skupin a dále vzniku psoriázy. Již dříve bylo pro tuto skupinu vydáno varování týkající se vzniku nerozpoznaných invazivních mykotických infekcí. U natalizumabu je problémem vznik progresivní multifokální leukoencefalopatie u pacientů s roztroušenou sklerózou. U cetuximabu je vznik kožní reakce dokonce prediktorem úspěšnosti léčby. Ve výčtu by se dalo pokračovat, přesto je nutné konstatovat, že přínos biologik ve většině případů zásadně převyšuje riziko spojené s nežádoucími účinky. Výjimkou je např. efalizumab, dříve indikovaný pro léčbu psoriázy, který byl pro výskyt

závažné progresivní multifokální leukoencefalopatie stažen z trhu.

Další významný rizikový faktor vyplývá se samotné podstaty biologických léčiv – jsou to nejčastěji látky proteinové povahy, které pochopitelně mohou u pacienta vyvolat imunitní, popřípadě alergickou reakci.

## TYPY MONOKLONÁLNÍCH PROTILÁTEK

V biologické léčbě se dnes uplatňují především chimérické (myši/lidské) a humanizované protilátky. Chimérické protilátky (názvoslovně odlišené příponou -ximab) mají F $_{ab}$  fragment (variabilní zónu) získanou z myších protilátek, F $c$  fragment je lidský. Humanizované protilátky (-zumab) mají mnohem větší zastoupení lidského proteinu, a bývá u nich proto i méně alergických reakcí, než je tomu u protilátek chimérických. Někdy může být humanizovaná protilátka vyráběna i z chimérické, názvosloví to poté také akceptuje (-xizumab). Plně humánní protilátky jsou produktem genetického inženýrství (geneticky upravené myši, případně využití bakteriofágů – „phage display“, -mumab). Někdy se uplatňuje nikoliv celá molekula protilátky, ale jen její F $_{ab}$  fragment (např. certalizumab, který je zároveň příkladem, že i protilátky budou, podobně jako např. interferony, upravovány pegylací).

## BIOSIMILARS

I u některých biologických léčiv již vypršela patentová ochrana (růstové hormony, erythropoetiny, filgrastim) a na trh se pochopitelně snaží proniknout další výrobci. Vzhledem k biologické povaze těchto léčiv, a tedy zejména vzhledem k jejich komplikované struktuře, nelze přijmout koncept jejich zaměnitelnosti, jako je tomu u tradičních generik. Zákon o léčivech pro tyto produkty používá poněkud krkolomný termín „biologický léčivý přípravek, který je podobný referenčnímu biologickému léčivému přípravku“, proto se obecně i u nás pro tuto skupinu léčiv používá v Evropě obvyklý termín biosimilars (v zámoří se pro totéž užívá „follow-on-biologics“). Podstatné rozdíly jsou v otázce registrace, kdy je potřeba předložit porovnání jakosti a shodnosti léčivého přípravku a výrobního postupu. Předložená předklinická a klinická data by měla prokázat, že neexistují z hlediska bezpečnosti a účinnosti významné rozdíly mezi podobným biologickým léčivým přípravkem a biologickým referenčním léčivým přípravkem. Doufejme, že biosimilars jako produkty s sebou přinesou výhodu nižší ceny (i když pravděpodobně cenové rozdíly nebudou tak velké jako u generik) a také tlak na inovace u výrobců originálních biotechnologických léčiv. Otázkou zůstává riziko rozdílů jejich účinků a také imunogenicity.

**Literatura u autora**

