

# Biologická léčba v současnosti – stručný přehled pro praktické lékaře

Mgr. Šárka Sperottová<sup>1,2</sup>, MUDr. Petra Matalová, Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

<sup>2</sup>Lékárna FN Olomouc

Cílená či biologická léčba je rychle se vyvíjející skupinou léčiv. Díky jejich výhodám, jako je například selektivita, si našla pevné místo v moderní medicíně a neustále se objevují na trhu další látky. Jedná se obvykle o polypeptidy či proteiny s ne zcela přesně definovanou strukturou. Obchodovatelná jsou už některá „generika“ originálních léčiv, označovaná jako biosimilars.

**Klíčová slova:** biologická léčba, cílená léčba, monoklonální protilátky.

## Biological treatment today – a brief overview for general practitioners

Target therapy is a rapidly evolving class of drugs. Thanks to their advantages, such as selectivity, they have found a firm place in modern medicine and other substances are constantly appearing on the market. They are usually polypeptides or proteins with a not exactly defined structure. Some “generics” of original medicines, so-called biosimilars, are marketable.

**Key words:** target therapy, monoclonal antibodies.

### ÚVOD

Cílená či biologická léčba se posunuje neustále kupředu, na trhu jsou již desítky takových přípravků a v moderní medicíně mají nezastupitelné místo. Jsou využívány k léčbě autoimunitních, metabolických, infekčních a onkologických onemocnění.

Za biologická léčiva se považují látky, které byly připraveny biotechnologickými postupy. Jejich molekula je mnohonásobně větší než u klasických léčiv, která jsou připravována organickou syntézou. Biologika také rychleji degradují a vyznačují se vysokou selektivitou.

### NÁZVOSLOVÍ

Ač se názvy monoklonálních protilátek zdají být nevyslovitelnými jazykolamy, i ony mají svou pevně danou nomenklaturu. První část názvu vybírá výrobce, pak následují tři písmena udávající indikaci protilátky, pak písmeno určující původ a koncovka společná monoklonálním protilátkám. Například ADALIMUMAB můžeme rozdělit na prefix ADA – daný firmou, – LIM – značící léčivo pro autoimunitní choroby, – U – identifikující humánní původ a koncovku pro monoklonální protilátku – MAB. I fúzní proteiny Fc fragmentu IgG1 protilátky a receptoru pro nějaký z cytokinů mají svoji koncovku (např. – cept) (1).

| Monoklonální protilátky | Koncovka                             | -MAB  |                                 |
|-------------------------|--------------------------------------|-------|---------------------------------|
| Identifikace původu     | Písmeno před koncovkou               | -O-   | myši                            |
|                         |                                      | -I-   | z primátů                       |
|                         |                                      | -U-   | humánní                         |
|                         |                                      | -XI-  | chiménní                        |
|                         |                                      | -A-   | potkaní                         |
|                         |                                      | -E-   | křeččí                          |
| Indikace protilátky     | Tři písmena před identifikací původu | -BAC- | bakteriální onemocnění          |
|                         |                                      | -LIM- | autoimunitní onemocnění         |
|                         |                                      | -LES- | diagnostika zánětlivých lézí    |
|                         |                                      | -CIR- | onemocnění cirkulačního systému |



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Petra Matalová, Ph.D., petra.matalova@fnol.cz

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc, Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc

Cit. zkr: Med. praxi 2020; 17(4): 269–271

Článek přijat redakcí: 30. 1. 2020

Článek přijat k publikaci: 16. 3. 2020

## PŘÍPRAVA BIOLOGICKÝCH LÉČIV – BIOTECHNOLOGICKÉ POSTUPY

Příprava biologických léčiv je velice složitá a komplexní, i proto není jednoduché připravit biosimilars, které musí projít srovnávacími studiemi prokazujícími kvalitu, bezpečnost a účinnost vzhledem k referenční původní látce (1, 2).

| Biotechnologické postupy  | Léčivé přípravky   |
|---|--|
| Postupy bez nutnosti vnesení cizorodé genetické informace do hostitelského organismu                      | Antibiotika, námelové alkaloidy, efedrin, cyklosporin, doxorubicin, ...                          |
| Postupy s využitím genetického inženýrství s vnesením genetické informace do hostitelského organismu      | Monoklonální protilátky, erytropoetin, faktory krevního srážení, proteinové či peptidové hormony |
| Postupy zaměřené na cílenou genovou terapii, vnesení genetické informace přímo do buněk či tkání pacienta | Zatím nejsou plně využívány  |

Více než třetina vyvinutých biologických léčiv je určena k léčbě nádorových onemocnění, jsou ale také využívána k léčbě autoimunních chorob, roztroušené sklerózy, astmatu atd. Přehled s pár zástupci ze skupiny je uveden níže včetně informace o úhradě pojišťovny.

Problémem ale zůstává cena této léčby. Vzhledem k nákladnému vývoji, testování i výrobě, která je značně složitější než u jednoduchých organických molekul, je užívání těchto léčiv velice nákladné. Proto se k léčbě přistupuje až po selhání konvenční terapie, nebo pokud je to jedinou možností z hlediska zdravotního stavu pacienta (§ 16 Zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění).

## INTERAKCE A NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Jako všechna léčiva i biologická léčba se neobejde bez nežádoucích účinků. Nejčastějším problémem bývá imunogenicitu spolu s hypersenzitivitou. Díky vyvolané imunosupresi se při užívání monoklonálních protilátek objevují infekce, ale výjimkou není ani kardiotoxicita u HER-2 protilátek, nebo hypomagnezémie u látek zaměřených na EGFR (4). Výhodou biologické léčby je, že metabolismus jednotlivých přípravků téměř nezahrnuje CYP450, ale katabolizují na aminokyseliny. To znamená, že s většinou malých molekul neinteragují díky své vlastní komplexní nelineární farmakokineticé, která se liší od té, kterou prochází klasická léčiva. Mají delší eliminační poločas a vylučují se převážně retikuloendotelovým systémem (5).

## LÉČBA ONKOLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ MONOKLONÁLNÍMI PROTILÁTKAMI (7, 8)

### ■ Protilátky proti povrchovým antigenům nádorových buněk

- Aktivují buněčnou cytotoxicitu závislou na protilátkách
- Blokuje signální funkci receptoru

| Název       | Firemní název a léková forma                          | Úhrada     | Vazba na             | Indikace  |
|-------------|---|------------|----------------------|---|
| Cetuximab   | ERBITUX inf sol                                       | Ano        | Receptor EGFR (HER1) | Karcinom tlustého střeva a konečníku s expresí EGFR, dlaždícobuněčný karcinom hlavy a krku                            |
| Panitumumab | VECTIBIX inf cnc sol                                  | Ano        | Receptor EGFR (HER1) | Karcinom tlustého střeva a konečníku  |
| Pertuzumab  | PERJETA inf cnc sol                                   | Ano        | Receptor HER2        | HER2-pozitivní karcinom prsu  |
| Rituximab   | MABTHERA inj sol, inf cnc sol<br>RIXATHON inf cnc sol | Ano<br>Ano | Antigen CD20         | Chronická lymfatická leukemie, folikulární lymfom, ne Hodgkinský velkobuněčný lymfom z B-buněk, revmatoidní artritida |
| Trastuzumab | HERCEPTIN inj sol, inf plv csl<br>OGIVRI inf plv csl  | Ano<br>Ano | Receptor HER2        | HER2-pozitivní karcinom prsu a žaludku  |

### ■ Konjugované protilátky proti povrchovým receptorům

- Aktivují buněčnou cytotoxicitu závislou na protilátkách
- Blokuje signální funkci receptoru

- Uvnitř nádorové buňky uvolňují konjugovaný lék (radioaktivní látka či cytostatikum)

| Název                | Firemní název a léková forma | Úhrada | Mechanismus účinku                       | Indikace   |
|----------------------|------------------------------|--------|--|--|
| Brentuximab vedotin  | ADCETRIS inf plv csl         | Ano    | Vazba na CD30 a v buňce uvolnění CL MMAE | CD30-pozitivní hodgkinův lymfom a kožní T-buněčný lymfom, anaplastický velkobuněčný ne Hodgkinský lymfom |
| Trastuzumab emtansin | KADCYLA inf plv csl          | Ano    | Vazba na HER2 a v buňce uvolnění CL DM1  | HER2-pozitivní karcinom prsu   |

CL – cytostatická látka

### ■ Regulátory kontrolního bodu

- Blokuje schopnost nádorové buňky inaktivovat imunitní reakci navozenou T-lymfocyty

| Název         | Firemní název a léková forma                 | Úhrada     | Vazba na       | Indikace   |
|---------------|--|------------|----------------|--|
| Atezolizumab  | TECENTRIQ inf cnc sol                        | Ne         | Receptor PD-L1 | Uroteliální karcinom, nemalobuněčný karcinom plic  |
| Ipilimumab    | YERVOY inf cnc sol                           | Ano        | Antigen CTLA-4 | Karcinom ledvin, melanom   |
| Nivolumab     | OPDIVO inf cnc sol                           | Ano        | Receptor PD-1  | Karcinom ledvin, melanom, nemalobuněčný karcinom plic, uroteliální karcinom, hodgkinův lymfom, dlaždícobuněčný karcinom hlavy a krku |
| Pembrolizumab | KEYTRUDA inf cnc sol<br>KEYTRUDA inf plv csl | Ano<br>Ano | Receptor PD-1  | Nemalobuněčný karcinom plic, dlaždícobuněčný karcinom hlavy a krku, karcinom ledvin, melanom, uroteliální karcinom, Hodgkinův lymfom |

■ **Inhibitory angiogeneze**

- Blokuji novotvorbu cév

| Název       | Firemní název a léková forma | Úhrada | Vazba na              | Indikace   |
|-------------|------------------------------|--------|-----------------------|--|
| Aflibercept | ZALTRAP inf cnc sol          | Ano    | Vychytává VEGF a PIGF | Karcinom tlustého střeva   |
| Bevacizumab | AVASTIN inf cnc sol          | Ano    | Růstový faktor VEGF   | Karcinom tlustého střeva a konečníku, karcinom prsu a děložního čípku, karcinom vaječníků a vejcovodů, nemalobuněčný karcinom plic, karcinom ledviny |
| Ramucirumab | CYRAMZA inf cnc sol          | Ano    | Receptor VEGFR-2      | Karcinom žaludku a přechodu jícnu v žaludek, karcinom tlustého střeva a konečníku, nemalobuněčný karcinom plic                                       |

■ **Protilátka bránící aktivaci osteoklastů**

- Snižuje odbourávání kosti

| Název     | Firemní název a léková forma | Úhrada | Vazba na        | Indikace  |
|-----------|------------------------------|--------|-----------------|---|
| Denosumab | PROLIA inj sol               | Ano    | Bilkovinu RANKL | U onkologických pacientů jako prevence kostních příhod, velkobuněčný kostní nádor, úbytek kostní hmoty u mužů s karcinomem prostaty či postmenopauzálních žen nebo po dlouhodobé léčbě kortikoidy |

## LÉČBA NEONKOLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ (7, 8)

■ **Autoimunitní onemocnění (ulcerózní kolitida, revmatoidní artritida, Crohnova choroba, ...)**

| Název       | Firemní název a léková forma | Úhrada | Cíl působení                        |
|-------------|------------------------------|--------|-------------------------------------|
| Adalimumab  | HUMIRA inj sol               | Ano    | Tumor nekrotizující faktor $\alpha$ |
| Infliximab  | FLIXABI inf plv csl          | Ano    | Tumor nekrotizující faktor $\alpha$ |
| Secukinumab | COSENTYX inj sol prp         | Ano    | Interleukin 17A                     |

■ **Paroxysmální noční hemoglobinurie**

| Název      | Firemní název a léková forma | Úhrada | Cíl působení          |
|------------|------------------------------|--------|-----------------------|
| Ekulizumab | SOLIRIS inf cnc sol          | Ne     | Složka komplementu C5 |

■ **Astma**

| Název       | Firemní název a léková forma | Úhrada | Cíl působení                    |
|-------------|------------------------------|--------|---------------------------------|
| Omalizumab  | XOLAIR inj sol               | Ano    | Protilátka vázající se na IgE   |
| Mepolizumab | NUCALA inj plv sol           | Ano    | Protilátka proti interleukinu-5 |

■ **Infekční plicní onemocnění**

| Název       | Firemní název a léková forma | Úhrada | Cíl působení                 |
|-------------|------------------------------|--------|------------------------------|
| Palivizumab | SYNAGIS inj sol              | Ano    | Respirační syncytiální virus |

■ **Roztroušená skleróza**

| Název       | Firemní název a léková forma | Úhrada | Cíl působení    |
|-------------|------------------------------|--------|-----------------|
| Vedolizumab | ENTYVIO inf plv csl          | Ano    | Alfa-4 integrin |
| Okrelizumab | OCREVUS inf cnc sol          | Ano    | CD20            |

## ZÁVĚR

Biologická léčiva jsou stále vyvíjena i přes finanční náročnost celého procesu. Na trhu jsou jich desítky a další léčiva jsou ve fázi klinických studií. Velikou výhodou je jejich vysoká specifita a s tím související relativně nízký výskyt nežádoucích účinků. Díky dostupnosti biosimilárních léčiv máme možnost poskytnout tuto drahou léčbu více pacientům, ačkoliv jejich uvedení na trh není zdaleka tak jednoduché jako u generik syntetických látek (1, 6).

*Dedikace: IGA\_LF\_2020\_009*

## LITERATURA

- Pavelka K, Arenberger P, a kol. Biologická léčba zánětlivých onemocnění. Grada 2014.
- Vetřný D, Větrná M. Biosimilars – podobné biologické léčivé přípravky. Remedia 2010; 20: 74–77.
- Shepard HM, Phillips GL, D Thanos C, Feldmann M. Developments in therapy with monoclonal antibodies and related proteins. Clin Med (Lond). 2017 Jun; 17(3): 220–232.
- Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJ. The safety and side effects of monoclonal antibodies. Nat Rev Drug Discov. 2010 Apr; 9(4): 325–338.
- Serra López-Matencio JM, Martínez Nieto C, Morell Baladrón A, Castañeda S. Drug Interactions Of Monoclonal Antibodies-Clinical Perspective. J Immunol Sci. 2018; 2(2): 4–7.
- Matalová P. Vybraná biologická léčiva v neonekologických indikacích. Klin Farmakol Farm 2018; 32(3): 19–25.
- Databáze léků SÚKL. ČR 2020. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- Linkos. Slovníček. 2020 ČOS ČLS JEP [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/slovnicek/cilena-lecba/>