

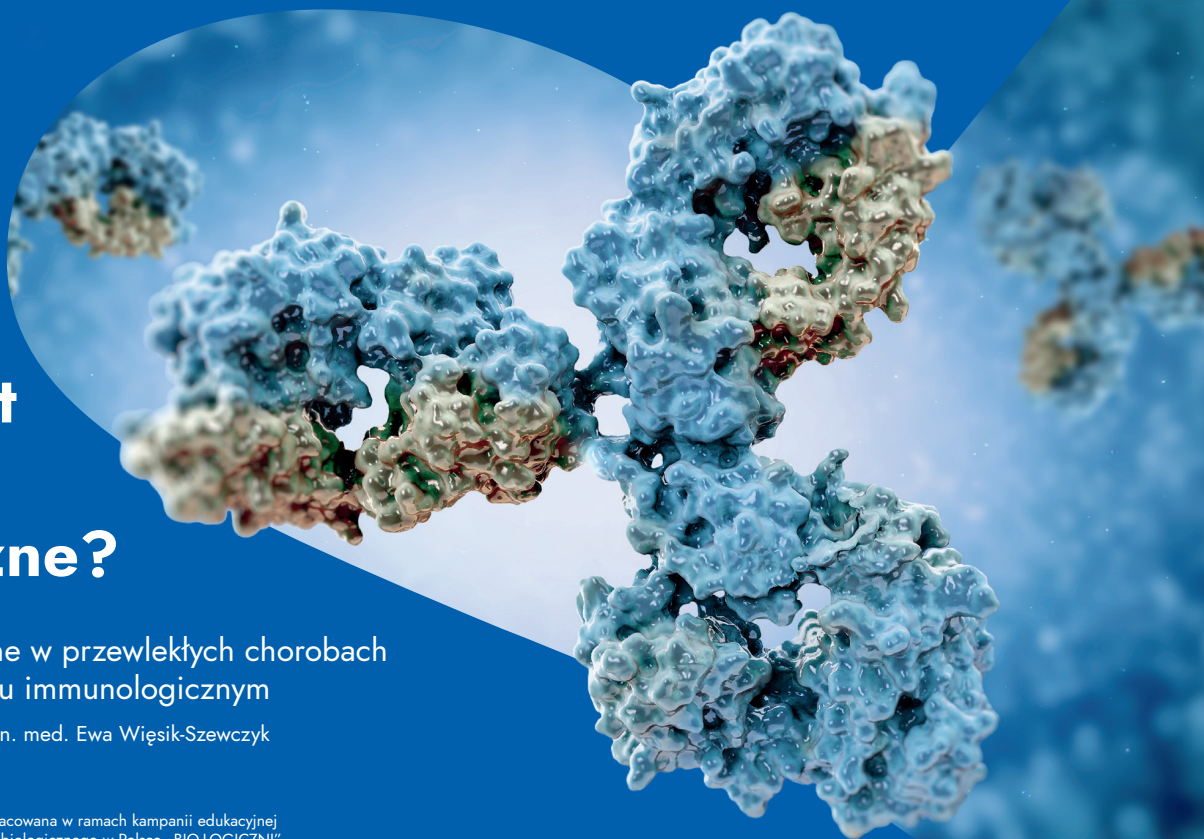
SANDOZ

Co to jest leczenie biologiczne?

Leczenie biologiczne w przewlekłych chorobach
zapalnych o podłożu immunologicznym

Konsultacja merytoryczna: dr n. med. Ewa Więsik-Szewczyk

Broszura edukacyjna dla pacjentów opracowana w ramach kampanii edukacyjnej
na rzecz poprawy dostępu do leczenia biologicznego w Polsce „BIO-LOGICZNI”



01 Co to są leki biologiczne?

Leki biologiczne to jedno z najważniejszych osiągnięć współczesnej medycyny. Leki biologiczne powstają z udziałem żywych, prostych organizmów lub komórek pochodzenia zwierzęcego, a nie jak tradycyjne leki „tabletkowe” dzięki procesom chemicznym poza organizmem żywym.

We współczesnej medycynie trudno znaleźć specjalność, w której leki biologiczne nie są stosowane.



Leki biologiczne wskazane są między innymi w leczeniu:

✓ wybranych nowotworów

✓ hipercholesterolemii rodzinnej

✓ zwyrodnienia plamki żółtej oka

✓ zawałów serca i udarów mózgu

✓ migren

✓ ciężkiej astmy

✓ stwardnienia rozsianego

czy chorób autoimmunologicznych, takich jak:



przewlekłe zapalenia stawów



łuszczyca



choroby zapalne jelit¹.

02 Jak powstają leki biologiczne?



Uzyskanie leków biologicznych było możliwe dzięki odkryciom z zakresu immunologii i inżynierii genetycznej. Inżynieria genetyczna jest to świadoma i celowa, kontrolowana przez człowieka, ingerencja w materiał genetyczny organizmów, w celu zmiany ich właściwości dziedzicznych. Pozwala to na zaprogramowanie komórek, np. bakterii, tak aby produkowały nie białka własne, ale ludzkie.



Techniki inżynierii genetycznej są wykorzystywane w medycynie od lat 80. XX wieku, kiedy zarejestrowano pierwsze leki biologiczne wyprodukowane z zastosowaniem metod rekombinacji kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA)¹.



Aby powstał lek biologiczny, do materiału genetycznego bakterii lub innej komórki wbudowuje się gen odpowiedzialny za produkcję określonych fragmentów białkowych. Żeby uzyskać odpowiednią ilość określonego białka, zmodyfikowane genetycznie komórki są namnażane i hodowane w dokładnie określonych, optymalnych warunkach. Uzyskane białko jest następnie poddawane oczyszczaniu i w końcowym etapie używane do przygotowania leku, który trafi do pacjenta¹⁻³.



Znany gen kodujący określone białko X (fragment DNA)



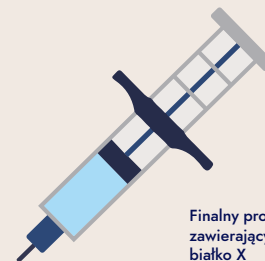
Wektor genetyczny (niewielka cząsteczka DNA) z wbudowanym genem kodującym białko X



W ten sposób możemy uzyskać leki, które są białkami zarówno naturalnie występującymi w organizmie człowieka, jak i takimi, których człowiek nie wytwarza w stanie zdrowia ani choroby.

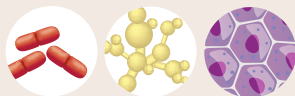
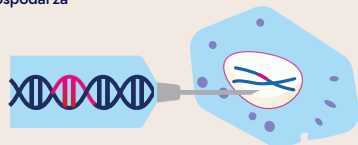
Leki biologiczne, które naturalnie występują w organizmie człowieka, to np. hormon wzrostu, insulina i czynniki krzepnięcia. Możemy je podawać osobom z niedoborem tych białek.

Druga grupa to leki biologiczne, które naturalnie nie występują w organizmie człowieka, zostały specjalnie zaprojektowane, aby zahamować nieprawidłowy przebieg reakcji immunologicznej czy rozpoznać nieprawidłowe komórki. Określamy je jako terapie celowane, ponieważ bardzo precyzyjnie namierzają swój cel: komórkę nowotworową, substancję zapalną (tzw. cytokinę) lub receptor, za pośrednictwem którego cytokina wpływa niekorzystnie na komórki organizmu.



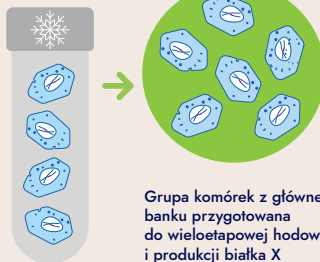
Finalny produkt leczniczy zawierający stabilne białko X

Wbudowanie genu kodującego białko X do materiału genetycznego komórki gospodarza

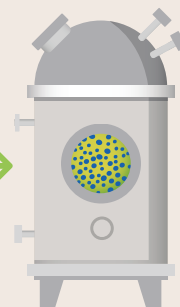


Komórka gospodarza (np. bakteria, drożdże, komórka ssacza)

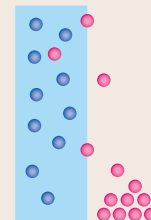
Główny bank komórek (zamrożony)



Grupa komórek z głównego banku przygotowana do wieloetapowej hodowli i produkcji białka X

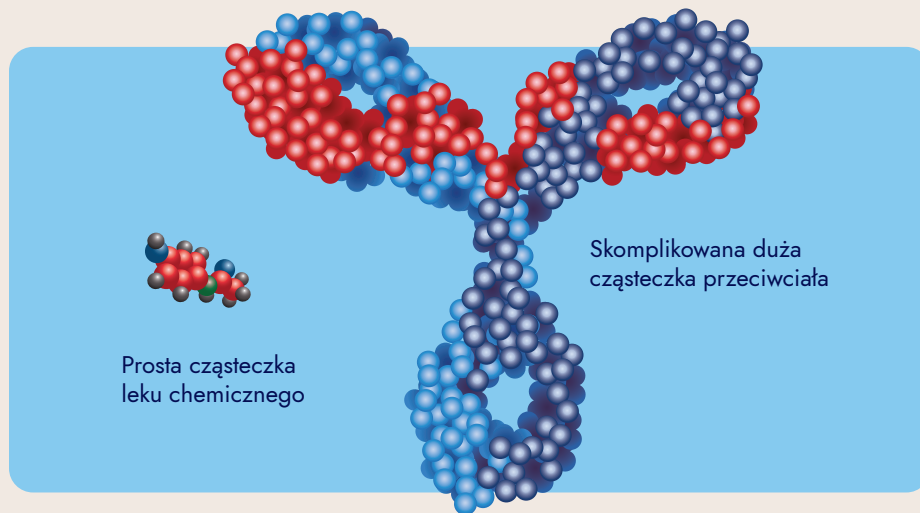


Hodowla i namnażanie komórek umieszczonych w specjalnych bioreaktorach (ściśle określone warunki, specjalne podłoża)



Oddzielenie, oczyszczenie i kontrola jakości białek X uzyskanych z komórki z hodowli

W porównaniu z lekami zawierającymi cząsteczki substancji chemicznych o małych rozmiarach leki biologiczne to duże cząsteczki o złożonej budowie^{1,4,5}.



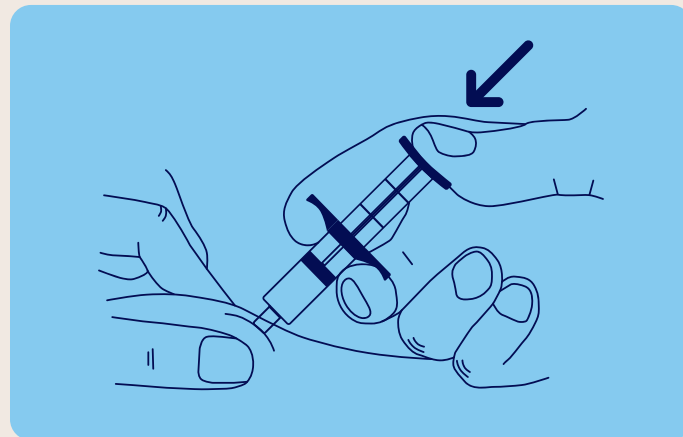
Struktura leków chemicznych jest zwykle ściśle określona i powtarzalna, podczas gdy w przypadku leków biologicznych nawet kolejne serie tego samego leku biologicznego nie są względem siebie w stu procentach identyczne^{1,4,5}.

Wynika to z naturalnej zmienności wszystkich organizmów żywych i w konsekwencji także wytwarzanych przez nie białek^{1,4,5}. Zmienność nie może jednak przekraczać ściśle określonych granic, co dla lekarza i pacjenta oznacza, że nie może ona wpływać ani na skuteczność, ani na bezpieczeństwo terapii⁴. Producenci leków biologicznych, a także władze rejestrujące te leki czuwają nad ich jakością, stosując liczne, rygorystyczne kontrole⁴.

Każdy wytwórca leku biologicznego ma własne, wyjątkowe linie komórkowe i opracowuje własne procesy produkcyjne. Aby lek mógł zostać zatwierdzony przez Europejską Agencję Leków, muszą zostać spełnione ściśle określone wymogi jakościowe. Produkcja leków biologicznych w Europie jest więc szczególnie kontrolowana i monitorowana.

Dotyczy to w tym samym stopniu i zakresie leków biologicznych oryginalnych i biologicznych biorównoważnych (biopodobnych)^{1,4,5}.

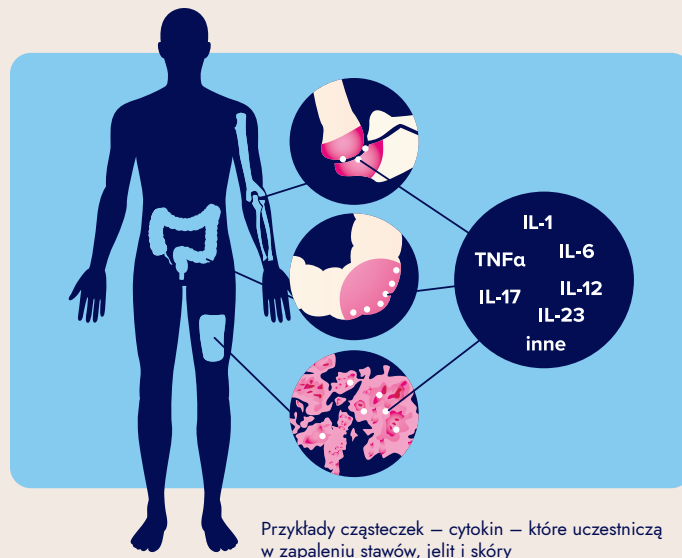
Ponieważ większość leków biologicznych stanowią białka, które przyjmowane z pokarmem uległyby strawieniu w przewodzie pokarmowym, leki te nie mogą być podawane doustnie. Większość z nich podaje się zatem w postaci iniekcji lub wlewów (podskórnie lub dożylnie)¹.



03 Jak działają leki biologiczne?

Mechanizm działania leków biologicznych różni się w zależności od typu cząsteczki wchodzącej w skład leku, a także od wskazania, w którym są stosowane¹. Najczęściej cząsteczka leku biologicznego naśladuje budowę cząsteczki lub fragmentu przeciwciał, czyli immunoglobuliny G (IgG), występujących w organizmie człowieka.

Przeciwciała IgG to grupa białek wytwarzanych naturalnie w organizmie człowieka podczas zakażeń lub szczepień ochronnych. Każda zdrowa osoba w swojej krwi ma pulę przeciwciał określonych jako poliklonalne, czyli skierowane przeciwko wielu obcym czynnikom. Stanowią one arsenał ochronny człowieka wykorzystywany podczas walki z zakażeniami bakteryjnymi. Leki biologiczne to również przeciwciała lub ich fragmenty, ale monoklonalne, czyli skierowane precyzyjnie (swoiście) przeciwko jednemu celowi – jednemu antygenowi⁶.

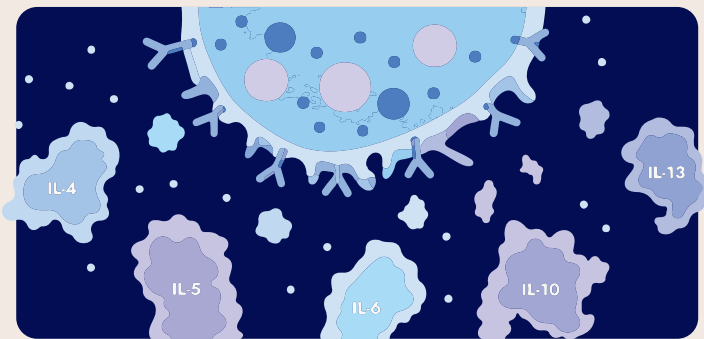


Takim celem dla przeciwciał monoklonalnych mogą być cytokiny zwane także hormonami układu odpornościowego, ich receptory, czyli cząsteczki, za pomocą których cytokiny wpływają na komórki, lub białka występujące na powierzchni wybranych komórek⁵. Przeciwciało monoklonalne, które połączy się ze swoim celem, może zneutralizować działanie cytokiny i wygasić zapalenie lub doprowadzić do śmierci nieprawidłowej komórki, np. nowotworowej.



Postęp wiedzy medycznej pozwolił na zidentyfikowanie cytokin, które uczestniczą w poszczególnych procesach chorobowych, w tym w zapaleniu w **chorobach stawów, łuszczycy czy jelit**⁶⁻⁸.

Zablokowanie określonych cytokin przez stosowane w leczeniu przeciwciała monoklonalne może na poziomie komórek przerwać łańcuch reakcji wywołujących objawy choroby, co w praktyce przekłada się na poprawę samopoczucia pacjenta i ustąpienie dolegliwości, a w konsekwencji zahamowanie niekorzystnych skutków choroby⁹.



04 Co to są leki biologiczne biorównoważne (biopodobne)?

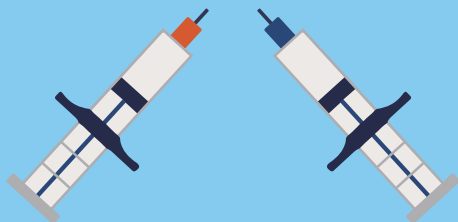
Leki biologiczne biorównoważne (biopodobne) to leki biologiczne, które są rejestrowane i wprowadzane na rynek po wygaśnięciu patentu na obecne już na rynku leki oryginalne (referencyjne)^{1,4}.

Leki biologiczne biorównoważne (biopodobne) to leki odpowiadające skutecznością i profilem bezpieczeństwa obecnemu na rynku leków biologicznemu referencyjnemu^{1,4}. Niewielkie różnice między zatwierdzonym i zarejestrowanym na terenie Unii Europejskiej lekiem biopodobnym i referencyjnym nie mogą mieć wpływu na skuteczność ani bezpieczeństwo terapii^{1,4}.

Zakres zmienności, który dopuszcza się dla leku biologicznego biorównoważnego, jest taki sam jak w przypadku zmienności między kolejnymi seriami leku referencyjnego¹.

Zmienność leków biologicznych, a także różnice między lekami biologicznymi referencyjnymi i biologicznymi biorównoważnymi (biopodobnymi) opisuje się czasami, porównując je do liści rosnących na jednym drzewie. Gdy patrzymy gołym okiem na liście pochodzące z jednego drzewa, wyglądają one identycznie i mają także takie same biologiczne przeznaczenie. Patrząc na te same liście pod mikroskopem, możemy zobaczyć już niewielkie różnice między pojedynczymi okazami⁵. Te różnice wynikają z biologicznego procesu, w jakim te liście powstają. Zmienność jest bowiem naturalną cechą organizmów żywych^{1,4,5}. Dotyczy ona także białek, nawet tych produkowanych z zastosowaniem metod biotechnologicznych i inżynierii genetycznej.

Niewielka zmienność dotyczy wszystkich leków biologicznych – zarówno referencyjnych, jak i biologicznych biorównoważnych^{1,4,5}.



Różnice pomiędzy kolejnymi seriami oraz pomiędzy lekiem referencyjnym a biopodobnym



Rygorystyczne wymogi jakościowe stawiane producentom leków biologicznych zapewniają, że niewielkie różnice między kolejnymi seriami leku biologicznego, a także niewielkie różnice między lekiem biologicznym biorównoważnym i referencyjnym nie wpływają na skuteczność ani bezpieczeństwo terapii⁵. Obowiązujące zasady leczenia oraz profil działania i bezpieczeństwa są takie same dla leków biologicznych oryginalnych i biorównoważnych.

05 Czy leki biologiczne są bezpieczne?



Każdy lek, zarówno chemiczny, jak i biologiczny, ma swój określony profil bezpieczeństwa. W tym sensie nie istnieją leki bezwzględnie bezpieczne, czyli takie, przy których stosowaniu nie odnotowano nigdy żadnego działania niepożądanego. Nie znaczy to jednak, że u każdego chorego takie działania wystąpią.



Rejestracja leku, niezależnie od tego, czy jest on lekiem chemicznym, czy lekiem biologicznym, jest możliwa tylko wtedy, gdy przeprowadzone badania rejestracyjne wykażą, że oczekiwana korzyść wynikająca z zastosowania leku w określonej chorobie jest istotnie większa niż ewentualne ryzyko związane z prowadzoną terapią⁴.



Ponadto dokumenty rejestracyjne leku precyzują, kto z powodu przeciwwskazań może, a kto nie powinien być leczony danym lekiem i jakie należy zachować środki ostrożności przy jego stosowaniu. W podjęciu właściwej decyzji niezbędna jest oczywiście wiedza medyczna lekarza, w tym znajomość wytycznych postępowania w danej chorobie.

Bezpieczeństwo terapii zależy nie tylko od samej substancji czynnej wchodzącej w skład zastosowanego leku, ale także od właściwego doboru terapii do pacjenta oraz prowadzonej kontroli i monitorowania leczenia^{10,11}.

06 Wybrane aspekty bezpieczeństwa leków biologicznych

Immunogenność



Układ odpornościowy człowieka ma zdolność do rozpoznawania białek, które są dla niego obce, a następnie określenia, czy są one dla niego niebezpieczne. Jest to reakcja organizmu, która zapewnia obronę np. przeciwko zakażeniom bakteryjnym lub skuteczną odpowiedź po szczepieniach ochronnych.



Organizm człowieka odpowiada na obecność białka, wytwarzając np. przeciwciała^{4,6}. Jako białka leki biologiczne wykazują wewnętrzną zdolność do wywołania takiej odpowiedzi, którą określamy jako immunogenność leków biologicznych. Najczęściej taka reakcja nie ma konsekwencji praktycznych. W rzadkich przypadkach może ona jednak spowodować uogólnioną reakcję nadwrażliwości czy też osłabiać lub hamować działanie leku biologicznego⁴.



Zanim leki biologiczne zostaną zastosowane w leczeniu pacjentów są zawsze skrupulatnie badane pod kątem immunogenności. Monitorowanie immunogenności odbywa się także po wprowadzeniu leków na rynek, ale nie jest wymagane w codziennej praktyce klinicznej. Dotyczy to zarówno leków oryginalnych (referencyjnych), jak i biologicznych biorównoważnych (biopodobnych)^{4,12}.

Infekcje

Podczas stosowania leków biologicznych mówi się też o zwiększonym ryzyku zakażeń. Jest to logiczne, biorąc pod uwagę to, że leki te hamują reakcje układu odpornościowego. Warto jednak pamiętać, że mowa tu o zwiększonym ryzyku, a więc **nie oznacza to, że u każdego chorego stosującego lek biologiczny dojdzie do rozwoju zakażenia.**

Przed zastosowaniem leczenia biologicznego wyklucza się aktywne zakażenia oraz zaleca szczepienia profilaktyczne. Częstość zakażeń oraz ich ciężkość są zawsze monitorowane podczas wizyt kontrolnych. Stosowane leki biologiczne nie są też jedynymi czynnikami ryzyka infekcji. Sama choroba i jej wysoka aktywność, ciężki przebieg, a także inne stosowane leki (zwłaszcza glikokortykosteroidy) również mogą zwiększać to ryzyko¹³.

Przedstawione informacje mają charakter ogólny i dotyczą tylko wybranych aspektów związanych ze stosowaniem leków biologicznych. Dokładny opis dotyczący bezpieczeństwa stosowania każdego leku znajduje się w dołączonej do jego opakowania ulotce dla pacjenta.

Warto w tym miejscu jeszcze raz podkreślić, że **każdy lek ma swój określony profil bezpieczeństwa.** Ponadto żaden lek biologiczny nie mógłby zostać zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków, jeśli nie byłoby dostępnych danych potwierdzających jego skuteczność w określonych wskazaniach klinicznych, a ryzyko związane z jego stosowaniem byłoby większe niż potencjalne korzyści wynikające z jego podawania.

Włączenie do leczenia biologicznego to jak szycie ubrania na miarę. Zawsze wymaga indywidualnej dokładnej oceny klinicznej oraz analizy płynących z takiego postępowania korzyści i potencjalnego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Kluczowa jest wzajemna współpraca między lekarzem i pacjentem.

Jeśli jakaś kwestia związana z proponowanym Ci leczeniem nadal nie jest dla Ciebie jasna, zadaj pytanie swojemu lekarzowi prowadzącemu.

Leki biologiczne w liczbach

Lata 80. XX wieku – rejestracja pierwszych leków biologicznych wyprodukowanych z zastosowaniem metod rekombinacji DNA¹.

2006 rok – rejestracja w Unii Europejskiej pierwszego leku biologicznego biorównoważnego (biopodobnego)².

2013 rok – rejestracja w Unii Europejskiej pierwszego leku biologicznego biorównoważnego (biopodobnego) zawierającego przeciwciało monoklonalne¹⁴.

W ciągu 10 lat w Unii Europejskiej zarejestrowano najwięcej leków biologicznych biorównoważnych (biopodobnych) na świecie⁴.

Leki biologiczne biorównoważne są dostępne dla pacjentów w ponad **60 krajach** na świecie¹⁵.

Leki biologiczne biorównoważne zatwierdzone w Unii Europejskiej mają ponad **700 milionów** pacjentodni doświadczenia klinicznego¹⁵.

Piśmiennictwo

1. What you need to know about biosimilar medicinal products. Consensus Information Paper 2013. https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/biosimilars_report_en.pdf (dostęp: 11.06.2019).
2. <https://www.britannica.com/science/recombinant-DNA-technology> (dostęp: 29.05.2019).
3. <https://www.psoriasis.org/advance/making-biologics> (dostęp: 29.05.2019).
4. Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals. https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf (dostęp: 11.06.2019).
5. What I need to know about biosimilar medicines. Information for patients. Consensus Information Document 2016. https://ec.europa.eu/growth/content/information-patients-what-i-need-know-about-bio-similar-medicines-0_en.
6. Gołąb J, et al. Immunologia. PWN, 2015.
7. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(6):429–442.
8. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(5):329–342.
9. Pawlak-Buś K, Dudzic E, Leszczyński P. Klasyczne leczenie modyfikujące oraz leczenie biologiczne a ryzyko rozwoju nowotworów w reumatologii. *Forum Reumatol.* 2016;2(1):32–38.
10. <https://leki.urpl.gov.pl/> (dostęp: 30.05.2019).
11. <https://www.ema.europa.eu/en> (dostęp: 30.05.2019).
12. Jahnz-Różyk K, Brzosko M, Lech-Marańda E, et al. The Polish Expert Group Position Statement on the safety of biological treatments with monoclonal antibodies and fusion proteins: an update. *J Health Policy Outcomes Res.* 2019;1:10–15.
13. Gumkowska-Sroka O, Kotyla PJ, Kucharz EJ. Powikłania infekcyjne w leczeniu biologicznym – profilowanie indywidualne wyzwaniem na przyszłość? *Forum Reumatol.* 2016;2(4):173–180.
14. https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/5.-Biosimilar-Medicines_About-Biosimilar-Medicines.pdf (dostęp: 30.05.2019).
15. <https://www.medicinesforeurope.com/biosimilar-medicines/> (dostęp: 30.05.2019).

