

Dostępność leków biologicznych w Polsce i na świecie

Access to the biological treatment in Poland and around the world

Karina Jahnz-Różyk

Streszczenie

Nazwa „leki biologiczne” jest na ogół przypisana do leków (zarejestrowanych lub w trakcie badań klinicznych) produkowanych z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA. Leki biologiczne dzielą się na trzy grupy, w których wyróżnia się: białka naśladujące czynność prawidłowych białek ludzkich (np. erytropoetyna), przeciwciała monoklonalne, blokery receptorów cytokinowych. W wielu badaniach klinicznych wykazano, że leczenie biologiczne stanowi wartość dodaną do terapii wielu chorób w obszarze reumatologii, onkologii, pneumonologii i innych. Dostępność terapii biologicznych jest zróżnicowana w zależności od kraju, w którym jest zarejestrowana, i zależy od wielu czynników, m.in. od bezpieczeństwa terapii, rozwiązań administracyjnych, aspektów farmakoekonomicznych. Przedmiotem tego artykułu jest dostępność leków biologicznych w Polsce i w Europie.

Słowa kluczowe: leki biologiczne, działania uboczne, dostępność.

Abstract

The term „biologics” is usually used for a class of medications (either approved or in development) that are produced by means of biological processes involving recombinant DNA technology. These medications are divided into three types – key signalling proteins (e.g. erythropoietin), monoclonal antibodies, receptor constructors. It was shown in many clinical studies that biologics have added therapeutic options for the treatment of many diseases in the fields of rheumatology, oncology, dermatology, pneumonology, and others. However the access to these medicines is different across European countries and depends on many concerns, including adverse events, complex regulatory issues, pharmacoeconomic aspects. The problems of biologics treatment in Poland and across Europe are discussed in this article.

Key words: biologics, adverse events, access.

Biotechnologia

Współczesna era biotechnologii rozpoczęła się w 1953 r. odkryciem przez Jamesa Watsona i Francis Cricka modelu podwójnej helisy DNA, a następnie odkrycia enzymów restrykcyjnych przez Wernera Arbera [1, 2]. Badania tych naukowców doprowadziły do wykazania, że przeniesienie genu zwierzęcego lub ludzkiego do komórki bakteryjnej prowadzi do wytworzenia białek, takich jak insulina czy hormon wzrostu – niezwykle przydatnych w leczeniu wielu groźnych chorób. Zaobserwowane zjawisko, zwane rekombinacją DNA, stało się początkiem inżynierii genetycznej. Kolejnym krokiem na drodze postępu w medycynie było odkrycie przez Cesara Milsteina i Georgesa Koehlera przeciwciał monoklonalnych, uhonorowane w 1984 r. Nagrodą Nobla.

Obecnie biotechnologia znajduje zastosowanie w bardzo różnorodnych dziedzinach ochrony medycyny, ale także w produkcji żywności, w kryminalistyce czy gospodarce odpadami [2].

Leki biologiczne

Leki biologiczne należą do produktów biofarmaceutycznych wytwarzanych w procesach biotechnologicznych – najczęściej w koloniach żywych komórek – a nie w syntezie chemicznej [2]. Zasadnicze różnice pomiędzy lekiem

uzyskiwanym chemicznie a lekiem biologicznym wynikają z faktu, że ten drugi ma większą masę cząsteczkową, ulega trawieniu w przewodzie pokarmowym i z tego też powodu jest podawany parenteralnie. Złożoność procesów technologicznych wiążących się z produkcją leków biologicznych jest widoczna podczas procesu uzyskiwania tzw. leków biopodobnych lub biopodobnych, które zawsze są produktami jedynie naśladującymi innowacyjne leki biologiczne, w przeciwieństwie do leków generycznych, które są kopiami leków oryginalnych.

Do leków biologicznych zalicza się m.in. szczepionki, krew i preparaty krwiopochodne, antytoksyny, hormony wzrostu, ludzkie insuliny, cytokiny, przeciwciała monoklonalne, rekombinowane białka terapeutyczne, alergeny. Przykładem leczenia biologicznego jest także wstawienie zastawki biologicznej serca lub terapia genowa. Leki biologiczne znalazły zastosowanie w wielu dziedzinach medycyny: leczeniu niedokrwistości, mukowiscydozy, niedoborów wzrostu, hemofilii, białaczki, zapaleń wątroby, brodawek narządów płciowych, odrzucania przeszczepów, niektórych rodzajów nowotworów, astmy, chorób z autoagresji.

Przeciwciała monoklonalne

Najczęściej stosowane w praktyce klinicznej leki biologiczne ingerują w układ immunologiczny człowieka – działają na komórki zapalne i/lub nowotworowe, najczę-

ściej w mechanizmie hamowania cytokin, chemokin i ich receptorów [3]. W terapii chorób przewlekłych i nowotworowych znalazły zastosowanie przeciwciała monoklonalne, niektóre cytokiny, w tym głównie interferony (IFN- α , IFN- β), rozpuszczalne receptory dla cytokin lub rozpuszczalne komórkowe ligandy. Przykładem tego ostatniego jest CTLA4-Ig – abatacept, który blokuje reakcję CD28-CD80/86.

Pierwsze przeciwciała monoklonalne, które mogły być wytworzone dzięki zastosowaniu procesu fuzji limfocytów B śledziony i komórek szpiczaka, były wyłącznie mysie i stąd próby ich zastosowania klinicznego wiązały się z powikłaniami związanymi z reakcjami nadwrażliwości na obce gatunkowo białko. Postęp w inżynierii genetycznej spowodował zwiększenie udziału genu ludzkiego w tym procesie. W ten sposób powstały formy mieszane przeciwciał monoklonalnych, wśród których wyróżnia się przeciwciała chimeryczne (75% sekwencji ludzkich), humanizowane (95% sekwencji ludzkich) lub w pełni ludzkie. Te ostatnie tworzone są techniką *phage display* lub techniką tworzenia zwierząt transgenicznych.

Próba uporządkowania nazewnictwa przeciwciał monoklonalnych doprowadziła do stworzenia klasyfikacji, która pozwala na podstawie sufiksu rozpoznać rodzaj przeciwciała. I tak przyrostek -ksymab określa przeciwciała chimeryczne, -zumab – humanizowane, -mumab – ludzkie, a sufiks -cept jest zarezerwowany dla określenia receptorów rozpuszczalnych cytokin.

Przeciwciała monoklonalne działają różnie na układ immunologiczny – mogą być skierowane przeciwko rozpuszczalnym białkom, np. przeciw czynnikiowi martwicy nowotworu (*tumor necrosis factor* – TNF) – anty-TNF czy przeciw interleukinie 2 (anty-IL-2), przeciwko receptorom powierzchniowym komórek (anty-CD20), przeciwko immunoglobulinie E (IgE – omalizumab), przeciwko antygenom nowotworowym, np. przeciwko naskórkowemu czynnikowi wzrostu (*epidermal growth factor receptor* – EGFR) – cetuksymab czy anty-HER2 (trastuzumab).

W terapii lekami biologicznymi kluczowy jest aspekt ich bezpieczeństwa dla chorego [4]. W przebiegu leczenia biologicznego obserwuje się takie działania niepożądane, które są klasyfikowane i manifestują się klinicznie odrębnie niż działania niepożądane leków, pozyskiwanych chemicznie. Według Pichlera, działania uboczne w przebiegu leczenia przeciwciałami monoklonalnymi wynikają z: nadmiaru wydzielanych podczas leczenia cytokin (typ alfa), reakcji nadwrażliwości (typ beta), zaburzenia równowagi cytokinowej (typ gamma), reakcji krzyżowych (typ delta) i reakcji nieimmunologicznych (typ epsilon) [4]. Klinicznie typ alfa objawia się dolegliwościami grypopodobnymi, bólami mięśniowymi, bólami stawów i podwyższoną temperaturą ciała. Reakcje nadwrażliwości zależą od stopnia humanizowania przeciwciała, zastosowanego adiuwantu i – co ważne – często są to reakcje immunologiczne opóźnione, mediowane przez limfocyty T. Poważnym zagrożeniem dla chorych są reakcje autoimmunologiczne. Zespół zaburzonej rów-

nowagi cytokinowej może natomiast objawiać się wystąpieniem gruźlicy, listeriozy czy choroby ziarniniakowej, a powikłania takie obserwowano u pacjentów leczonych anty-TNF- α . Groźne mogą być też objawy nieuwarunkowane immunologicznie, takie jak wystąpienie u pacjenta niewydolności krążenia lub utraty słuchu.

Leki biologiczne na świecie

Badania *in vitro* i *in vivo* dotyczące wzajemnego oddziaływania komórek, mediatorów komórkowych, cytokin, chemokin i receptorów pozwoliły na ogromny postęp wiedzy w zakresie poznania mechanizmów immunologicznych u człowieka [3]. Dzięki tym badaniom wiele wiadomo na temat patomechanizmu zapalenia, choroby z autoagresji, nowotworu. Wyniki uzyskanych badań stały się podstawą do poszukiwań możliwości leczniczego oddziaływania na różne choroby. W praktyce klinicznej znalazły zastosowanie następujące leki:

- adalimumab (Humira, Abbott) – przeciwciała skierowane przeciw TNF- α , wskazane w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS), zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK);
- anakinra (Kineret, Amgen) – cytokina neutralizująca interleukinę 1 (IL-1), wskazana w leczeniu RZS;
- bewacyzumab (Avastin, Genentech) – przeciwciała skierowane przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyń A (*vascular endothelial growth factor A* – VEGF-A), wskazane w leczeniu raka jelita grubego;
- cetuksymab (Erbix, Bristol-Myers Squibb) – przeciwciała skierowane przeciwko EGFR, wskazane w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego;
- etanercept (Enbrel, Wyeth) – przeciwciała dla receptora TNF- α , przyłączone do fragmentu Fc ludzkiego przeciwciała IgG, wskazane w leczeniu RZS, młodzieńczego zapalenia stawów;
- infliksymab (Remicade, Centocor) – przeciwciała skierowane przeciwko TNF- α , wskazane w leczeniu RZS, choroby Leśniowskiego-Crohna, ŁZS;
- omalizumab (Xolair, Novartis Pharma) – przeciwciała skierowane przeciwko IgE, stosowane w celu poprawy kontroli astmy u chorych na ciężką, przewlekłą astmę alergiczną;
- palwizumab (Synagis, Abbott) – przeciwciała skierowane przeciw białku F wirusa RS (typ A i typ B), wskazane w profilaktyce zakażeń wirusem RS u dzieci z przewlekłą chorobą płuc (dysplazja oskrzelowo-płucna);
- ranibizumab (Lucentis, Novartis Pharma) – przeciwciała skierowane przeciwko VEGF-A, wskazane w leczeniu wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem [5];
- rytuksymab (Rituxan, Genentech, Mabthera, Roche) – przeciwciała wiążące się z antygenem przeciwbłonowym CD20 na powierzchni limfocytów B oraz komórkach nowotworowych, wskazany do leczenia chłoniaków, głównie z limfocytów B;

- trastuzumab (Herceptin, Roche) – przeciwciało skierowane przeciwko białku HER2 (produkt antygenu *her2/neu*), wskazany w leczeniu przerzutowego raka sutka, o zwiększonej ekspresji białka HER2.

W ostatnich latach rynek leków biologicznych został zdominowany przez szczepionki i przeciwciała monoklonalne (www.imshealth.com). Według danych IMS Health, w 2009 r. całkowita sprzedaż przeciwciał monoklonalnych, w tym głównie anty-TNF- α , przewyższyła wartość sprzedaży leków generycznych i wyniosła 40 mld USD. Osiemdziesiąt procent sprzedanych przeciwciał monoklonalnych było zastosowanych we wskazaniach onkologicznych i w przewlekłych chorobach zapalnych/autoimmunologicznych. W onkologii odnotowano największą sprzedaż następujących preparatów: Avastin, Herceptin i Rituxan. W przewlekłych zapaleniach natomiast najczęściej podawano leki: Humira, Remicade i Rituxan.

Warto podkreślić, że koszty terapii biologicznych znacznie przewyższają koszty leków pozyskiwanych chemicznie. Dlatego też terapie biologiczne nie są dostępne dla chorych tam, gdzie leczenie nie jest refundowane. Wraz ze wzrostem kosztów takiego leczenia i nadziei chorych na dłuższe życie w dobrej jakości pojawiają się też wątpliwości dotyczące przewagi skuteczności leczenia biologicznego nad terapiami referencyjnymi [6]. Jedenastoletnia postmarketingowa obserwacja 4911 pacjentów chorych na RZS, leczonych terapią biologiczną, wykazała znacznie mniejszy efekt kliniczny i tym samym mniejszą efektywność kosztową niż obserwowana w badaniach klinicznych III fazy.

Leki biologiczne w Polsce

Współczesne stosowanie nowoczesnych terapii jest problemem ekonomicznym w każdym kraju. Polska pod względem produktu krajowego brutto (PKB) zajmuje 50. pozycję na świecie. Roczny koszt leczenia chorego na astmę ciężką omalizumabem wynosi w przybliżeniu tyle, co PKB na jednego mieszkańca (w 2008 r. – 58 273 PLN). Średni koszt terapii anty-TNF- α chorego na RZS, w zależności od zastosowanego leku, kształtuje się między 45 000 a 60 000 PLN.

Dostępność leków biologicznych w Polsce jest możliwa dzięki programom terapeutycznym prowadzonym przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ), choć procedura umieszczenia określonej terapii na liście programów terapeutycznych jest złożona [7]. Wniosek do ministra zdrowia o objęcie programem terapeutycznym pacjentów z określonym wskazaniem leży w gestii krajowego konsultanta w danej dziedzinie medycyny. Wniosek musi być poparty rekomendacją Agencji Ocen Technologii Medycznych (AOTM), która ściśle współpracuje z Radą Konsultacyjną [8]. Rekomendacja AOTM jest uzależniona od udokumentowanej efektywności klinicznej, która musi zawierać opis problemu medycznego i aktualnej praktyki klinicznej z oceną bezpieczeństwa

terapii. Wymagana jest też analiza farmakoekonomiczna, zawierająca analizę ekonomiczną (np. efektywności kosztów lub analizę użyteczności kosztów) oraz analizę wpływu na system ochrony zdrowia (*budget impact analysis*).

Aktualnie w programach terapeutycznych NFZ terapie biologiczne obejmują:

- leczenie raka sutka trastuzumabem;
- przewlekłej białaczki szpikowej imatynibem;
- guza podścieliska jelita imatynibem lub sunitynibem;
- stwardnienia rozsianego INF- β ;
- wirusowego zapalenia wątroby typu A lub B INF- α ;
- raka nerki sunitynibem;
- leczenie RZS – infliksymabem, adalimumabem lub etanerceptem.

Największe koszty z tytułu finansowania programów terapeutycznych wygenerowały w 2009 r. trastuzumab i imatinib [7].

Podsumowanie

Leki biologiczne stanowią wartość dodaną do leczenia wielu przewlekłych chorób o podłożu zapalnym/autoimmunologicznym oraz chorób nowotworowych. Szczególnie w tych terapiach istotne są aspekty bezpieczeństwa chorych. Wysokie koszty terapii biologicznych powodują, że w żadnym kraju nie są one opłacane przez pacjentów. W Polsce opcją dla chorych są prowadzone przez NFZ programy terapeutyczne lub leczenie pacjentów w ramach wysoko specjalistycznych procedur. Nadzieje na obniżenie kosztów należy wiązać z wprowadzeniem leków biopochodnych i proponowanych w ustawie refundacyjnej podziałów ryzyka między firmą farmaceutyczną a płatnikiem.

Piśmiennictwo

1. Singer PA, Daar AS. Harnessing genomics and biotechnology to improve global health equity. *Science* 2001; 294: 87-9.
2. Berger ML, Binglefors K, Hedblom E, et al. Health care cost, quality and outcomes. *ISPOR Book of Terms*. Lawrenceville, USA 2003.
3. Gołąb J, Jakóbsiak M, Lasek W, Stokłosa T. *Immunologia*. PWN, Warszawa 2008.
4. Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy* 2006; 61: 912-20.
5. Mitchell P, Korobelnik P, Lanzetta P i wsp. Ranibizumab (Lucentis) w leczeniu neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD): dowody uzyskane z badań klinicznych. *BJO* 2009, doi: 10.1136/bjo.2009.159160.
6. Wolfe F, Michaud K. The loss of health status in rheumatoid arthritis and the effect of biologic therapy: a longitudinal observational study. *Arthr Res Ther* 2010; 12: R35.
7. Wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania programów terapeutycznych w 2009 roku. www.nfz.gov.pl.
8. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych. www.aotm.gov.pl.

prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk
kierownik Zakładu Immunologii i Alergologii Klinicznej
Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie