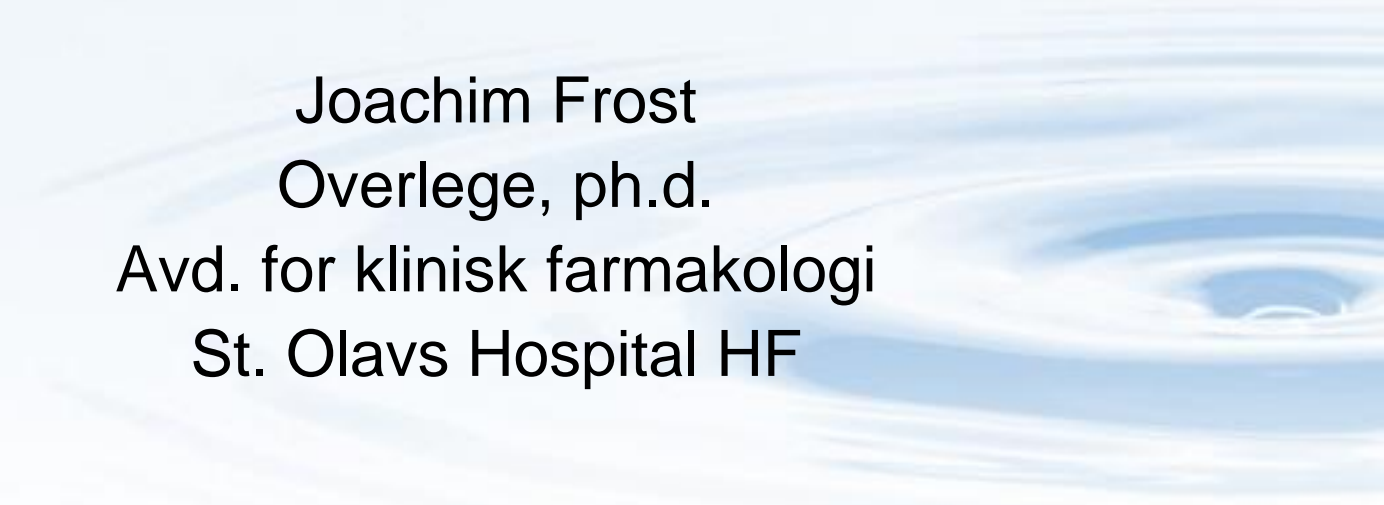




Biologiske legemidler




Joachim Frost
Overlege, ph.d.
Avd. for klinisk farmakologi
St. Olavs Hospital HF





Hva skal jeg snakke om?

- ◆ Hva er biologiske legemidler?
 - ◆ Hvordan virker de?
 - ◆ Hva skiller de fra «vanlige» legemidler?
 - ◆ Noen eksempler på midler og indikasjoner
- 



Hva er biologiske legemidler?

- ◆ I motsetning til andre medisiner som er laget ved å kombinere kjemiske stoffer, er biologiske legemidler fremstilt av levende organismer, som bakterier, sopp, virus eller levende cellekulturer
- ◆ Vaksiner og insulin er også biologiske legemidler etter denne definisjonen
- ◆ De fleste biologiske legemidler virker ved å stimulere eller hemme immunsystemet

Biologiske legemidler

- ◆ Selektiv hemming av spesifikke reaksjoner i den inflammatoriske prosessen
- ◆ Monoklonale antistoffer og fusjonsproteiner, produsert ved bruk av komplisert og tidkrevende DNA-rekombinantteknologi

Unngå begrepet «biologiske legemidler»?

- ◆ Gjersvik P, Bretthauer M: Tidsskr Nor Legeforen 2010; 130:1846-7
- ◆ Engelsk: biopharmaceuticals, biologics, biologicals
- ◆ Heller: TNF- α -hemmere, monoklonale antistoffer
- ◆ Annen samlebetegnelse: Selektivt immunmodulerende legemidler

Hvorfor ikke «biologika»?

- ◆ Nordal EJ:
Tidsskr Nor Legeforen 2008; 128:2356
- ◆ Foreslått: «Biologika» (entall: biologikum) som en parallell til «antibiotika» og alle andre typer «farmaka».

Hva sier organspesialistene?

- ◆ Revmatologene:
- ◆ DMARDs =
- ◆ Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs
- ◆ Ny gruppe: Biologiske DMARDs
- ◆ I motsetning til "Syntetiske DMARDs"
(hydrokylorokin, sulfasalazin, MTX, leflunomid)

Biologiske legemidler

- ◆ Makromolekyler, store proteiner

- ◆ Eks.: Etanercept (Enbrel)

- ◆ Formel: $C_{2224}H_{3475}N_{621}O_{698}S_{36}$

- ◆ Molekylvekt: 51234.9 g/mol

- ◆ Fusjonsproteiner:

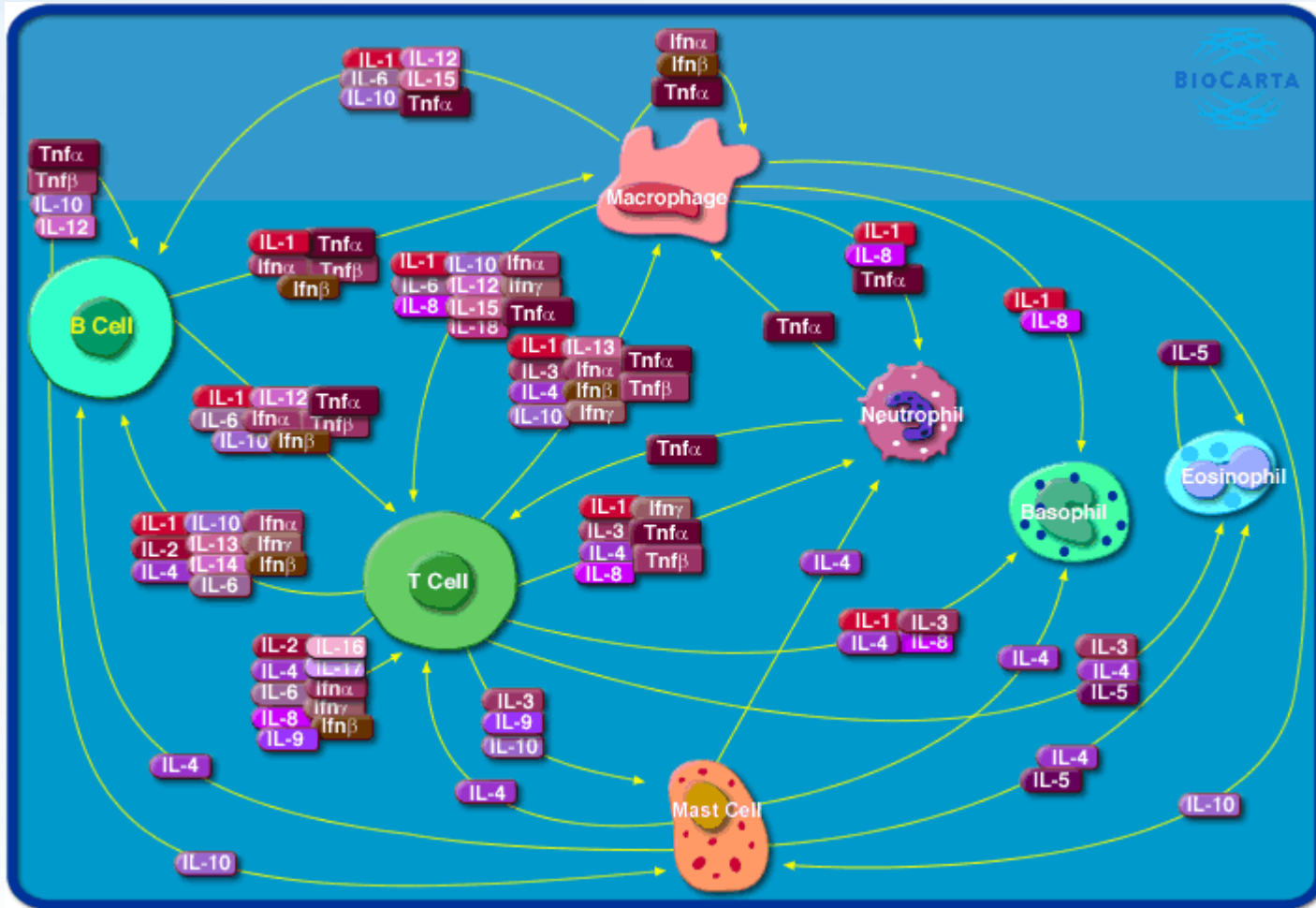
- ◆ Eks.: Etanercept (Enbrel)

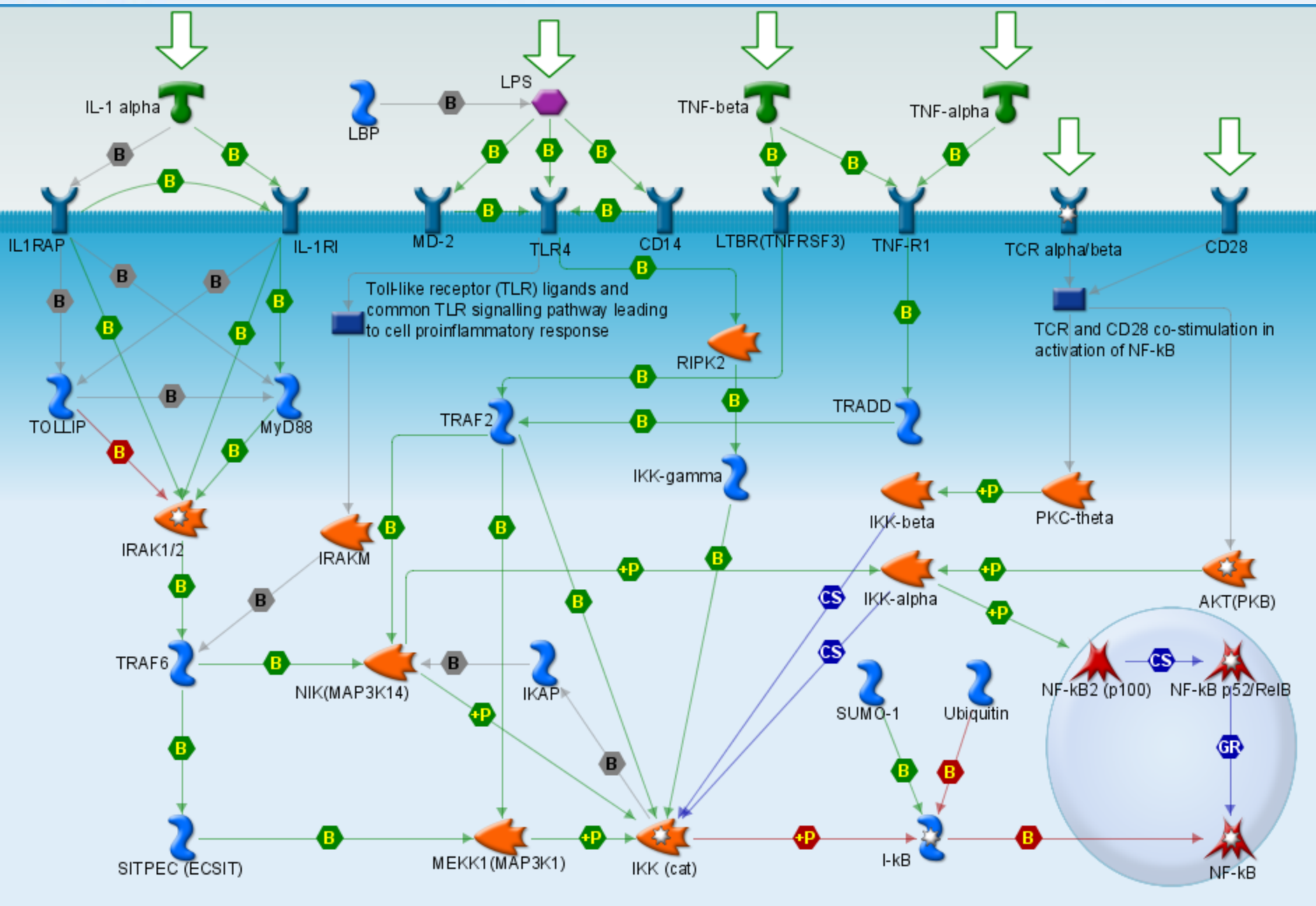
- ◆ Human tumornekrosefaktorreseptor p75 Fc fusjonsprotein.

- ◆ Monoklonale antistoffer:

- ◆ Eks.: Infliximab (Remicade)

- ◆ Kimært humantmurint monoklonalt antistoff (IgG₁)





Biologiske legemidler

ATC-register

A B C D G H J L M N P R S V

L	ANTINEOPLASTISKE OG IMMUNMODULERENDE MIDLER
L04	Immunsuppressiver
L04A	Immunsuppressiver

L04A A Selektive immunsuppressiver

L04A A23 Natalizumab * [Tysabri](#)

Rekombinant humanisert anti- α 4-integrinantistoff. Bindes til adhesjonsmolekyler (spesifikt til α 4 β 1-integrinet) på leukocytter og blokkerer molekylære interaksjoner med endotelceller i karveggen. Forhindrer dermed transmigrasjon av mononukleære leukocytter over blod-hjernebarrieren. **MS.**

L04A A24 Abatacept * [Orencia](#)

Fusjonsprotein bestående av det ekstracellulære domenet til humant cytotoxisk T-lymfocyt-assosiert antigen 4 (CTLA-4), bundet til en modifisert Fc-del av humant immunoglobulin G₁ (IgG₁). Modulerer selektivt et kostimulerende nøkkelsignal som er nødvendig for full aktivering av T-lymfocytter som uttrykker CD28. **RA.**

L04A A25 Eculizumab * [Soliris](#)

Rekombinant, humanisert monoklonalt IgG_{2/4k}-antistoff. Bindes med høy affinitet til humant C5-komplementprotein, slik at spalting til C5a og C5b hemmes og dannelsen av det terminale komplementkomplekset C5b-9 hindres. **Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)**

L04A A Selektive immunsuppressiver

L04A A28

Belatacept *

[Nulojix](#)

Belatacept binder seg til CD80 og CD86 på antigenpresenterende celler og blokkerer den CD28-medierte kostimuleringen av T-celler, og aktivisering av disse hemmes. Aktiverte T-celler er de dominerende mediatorene av immunologisk respons på den transplanterte nyren.
Nyre TX.

L04A A34

Alemtuzumab * [Lemtrada](#)

Rekombinant, DNA-derivert, humanisert monoklonalt antistoff rettet mot CD52.
Medieres gjennom uttømming og repopularisering av lymfocytter (?). **(RR)MS**

L04A B Tumornekrosefaktor alfa (TNF- α)-hemmere

L04A B01 Etanercept [Enbrel](#)

Human tumornekrosefaktorreseptor p75 Fc fusjonsprotein.

Kompetitiv hemming av binding av tumornekrosefaktor (TNF) til reseptorer på celleoverflaten, noe som hemmer TNF-mediert cellulær respons. Påvirker også biologiske responser kontrollert av andre molekylære undergrupper (f.eks. cytokiner, adhesjonsmolekyler eller proteinaser) som er induisert eller regulert av TNF.

RA, Bektrev, psoriasis, PA, JIA.

L04A B Tumornekrosefaktor alfa (TNF- α)-hemmere

L04A B02 Infliximab [Remicade](#), [Inflectra](#), [Remsima](#)

Kimært humant murint monoklonalt antistoff (IgG₁).

Binder med høy affinitet til løselige og transmembrane former av TNF α , og hemmer dermed bioaktiviteten til TNF α . Forhøyede konsentrasjoner av TNF α er funnet i leddene til pasienter med revmatoid artritt og korrelerer med økt sykdomsaktivitet. Preparatet gir betydelig reduksjon i det vanligvis forhøyede nivået av serumbetennelsesmarkøren C-reaktivt protein (CRP). Behandlingen gir en reduksjon i antall celler som er i stand til å utskille TNF α og interferon- γ , og reduserer infiltrasjon av inflammatoriske celler i det angrepne området samt tilstedeværelse av inflammasjonsmarkører.

RA, Bektrev, Crohn, UC, Psoriasis, PA.

L04A B Tumornekrosefaktor alfa (TNF- α)-hemmere

L04A B04 Adalimumab [Humira](#)

Rekombinant humant monoklonalt antistoff.

Binder seg spesifikt til TNF og nøytraliserer TNFs biologiske funksjon ved å blokkere interaksjonen med TNF-reseptorene p55 og p75 på celleoverflaten. Modulerer også biologiske responser som induseres eller reguleres av TNF, deriblant endringer i mengden av adhesjonsmolekyler som er ansvarlig for leukocytmmigrasjonen (ELAM, VCAM-1 og ICAM-1).

RA, Bakterev, Psoriasis, PA, Crohn, UC.

L04A B Tumornekrosefaktor alfa (TNF- α)-hemmere

L04A B05 Certolizumab pegol Cimzia

Fab'-fragment av rekombinant, humanisert antistoff mot TNF α konjugert til polyetylenglykol (PEG).

Bindes med høy affinitet til TNF α og nøytraliserer selektivt og doseavhengig både membranassosiert og fritt TNF α . Inkubering av monocytter med certolizumab pegol fører til doseavhengig inhibering av lipopolysakkarid (LPS)-indusert TNF α -og IL1 β -produksjon i humane monocytter. Inneholder ikke Fc-region, og binder derfor ikke komplement eller forårsaker antistoffavhengig cellemediert cytotoxicitet in vitro. Induserer ikke apoptose in vitro i humane perifere monocytter eller lymfocytter, eller nøytrofil degranulering.

RA.

L04A B Tumornekrosefaktor alfa (TNF- α)-hemmere

L04A B06 Golimumab

Simponi

Humant IgG₁ κ monoklonalt antistoff.

Bindes med høy affinitet til både løselige og transmembrane bioaktive former av humant TNF α , og forhindrer binding av TNF α til dens reseptorer. Nøytraliserer TNF α -indusert ekspresjon av adhesjonsmolekylene E-selektin, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) og ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) på celleoverflaten til humane endotelceller. In vitro hemmes også TNF-indusert utskillelse av interleukin-6 (IL-6), IL-8 og GM-CSF (granulocyt-makrofag-kolonistimulerende faktor) fra humane endotelceller.

RA, PA, Bektrev (AS), UC.

L04A C Interleukinhemmere

L04A C02 Basiliximab Simulect

Basiliximab er et mus-/menneske kimært monoklonalt antistoff (IgG_{1K}) som er rettet mot interleukin-2-reseptorens alfakjede (CD25-antigen).

Bindes spesifikt med høy affinitet til CD25-antigenet på aktiverte T-lymfocytter. På denne måten blokkeres binding av interleukin-2, et viktig signal for T-celleproliferasjon i den cellulære immunresponsen involvert i organreaksjon. Fullstendig og vedvarende blokkering av interleukin-2-reseptoren (IL-2R) opprettholdes så lenge serumkonsentrasjonen av basiliximab er høy nok.

Nyre-TX.

L04A C Interleukinhemmere

L04A C03 Anakinra Kineret

Human interleukin-1 reseptorantagonist (r-metHuIL-1ra) produsert ved rekombinant DNA-teknikk i et E.coli ekspresjonssystem.

Nøytraliserer biologisk aktivitet av interleukin-1 α (IL-1 α) og interleukin-1 β (IL-1 β) ved kompetitiv hemming av binding til interleukin-1 type I-reseptor (IL-1RI).

Interleukin-1 (IL-1) er et sentralt pro-inflammatorisk cytokin som medierer mange cellulære responser som er viktige i synovial inflammasjon. Inhiberer IL-1-responser in vitro, inkl. induksjon av synovialcellenes, fibroblastenes og kondrocyttenes produksjon av nitrogenoksid og prostaglandin E₂ og/eller kollagenase.

RA.

L04A C Interleukinhemmere

L04A C05 Ustekinumab Stelara

Humant IgG_{1κ} monoklonalt antistoff til interleukin (IL)-12/23, fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi i murin myelomcellelinje.

Binder seg med høy affinitet og spesifisitet til p40-proteinets subenhet av humant cytokin IL-12 og IL-23. Hemmer aktiviteten til IL-12 og IL-23 ved å hindre binding til IL-12Rβ1-reseptorproteinet uttrykt på overflaten av immunceller. Ustekinumab bindes ikke til IL-12 eller IL-23 som er forhåndsbundet til IL-12Rβ1-reseptorer på celleoverflaten. Dermed er det ikke sannsynlig at ustekinumab bidrar til komplement eller antistoffmediert cytotoxicitet via reseptorcellen. Unormal regulering av IL-12 og IL-23 er forbundet med immunmediert sykdom som psoriasis. Ustekinumab antas å forstyrre signalveier og cytokinkaskader relevant for psoriasispatologi.

Psoriasis.

Biologiske DMARDS – i revmatologi

◆ TNF- α -hemmere:

- ◆ Etanercept (Enbrel)
- ◆ Infliximab (Remicade, Inflectra, Remsima)
- ◆ Adalimumab (Humira)
- ◆ Certolizumab pegol (Cimzia)
- ◆ Golimumab (Simponi)

Biologiske DMARDS – i revmatologi

◆ Anticytokiner:

◆ B-cellehemmer:

- ◆ Rituximab (**MabThera**)

- ◆ (klassifisert som antineoplastisk middel)

◆ T-cellehemmer:

- ◆ Abatacept (**Orencia**)

Biologiske DMARDS – i revmatologi

- ◆ Interleukinhemmere:
 - ◆ Interleukin-1-hemmer:
 - ◆ Anakinra (**Kineret**)
 - ◆ Interleukin-6-hemmer:
 - ◆ Tocilizumab (**RoActemra**)

Administrering / absorpsjon

- ◆ Intravenøs dosering:
 - ◆ Infliximab (Remicade, Inflectra, Remsima):
8 uker (RA), 6 (AS)
 - ◆ Tocilizumab (RoActemra) : 4 uker
 - ◆ Abatacept (Orencia) : 4 uker
 - ◆ Rituximab (MabThera) : Syklisk, 2 ggr på 2 uker , hvert halvår.

Administrering / absorpsjon

- ◆ Subkutane injeksjoner:
 - ◆ Etanercept (**Enbrel**) : 1-2 ggr/uke
 - ◆ Adalimumab (**Humira**) : 1 uke – 2 uker
 - ◆ Certolizumab pegol (**Cimzia**) : 2 uker
 - ◆ Golimumab (**Simponi**) : 1 mnd

- ◆ Anakinra (**Kineret**) : Daglig

Distribusjon

- ◆ Subkutane injeksjoner:
 - ◆ $F = 75 - 85 \%$
 - ◆ Golimumab (Simponi) : 51 %
 - ◆ Anakinra (Kineret) : 95 %
- ◆ Distribueres hovedsakelig i blodbanen,
 - ◆ $V_d: 0,05 - 0,2 \text{ l/kg}$
 - ◆ (3,5 – 20 l)

Metabolisme

- ◆ Lang halveringstid:
- ◆ Hovedregel: 10 – 20 dager
 - ◆ Etanercept (**Enbrel**) : 3 døgn
 - ◆ Anakinra (**Kineret**) : 4-6 timer

Eliminasjon

- ◆ Store proteiner som antistoffer elimineres ved endocytose i celler i det retikuloenditeliale system
- ◆ Brytes ned til peptider og aminosyrer ved proteolyse

Bivirkninger

- ◆ Allergiske reaksjoner
- ◆ Redusert immunforsvar
- ◆ Økt infeksjonsfare
- ◆ Hurtigere utvikling av kreftsykdom?
- ◆ Aktivering av retrovirussykdom?
- ◆ Aktivering av polyomavirus (JC-virus)?
 - ◆ Progressiv multifokal encefalopati



Overdosering/forgiftning

- ◆ Overdoser ikke beskrevet
- ◆ Ikke antatt overdoserings- eller toksisitetsfare

Interaksjoner

◆ Farmakodynamiske interaksjoner:

- ◆ Andre immunosuppressiva
 - ◆ Enkelte kombinasjoner verre enn andre
 - ◆ (etanercept & anakinra – neutropeni og alvorlige infeksjoner)
- ◆ Cytostatika
- ◆ Beinmargshemmende midler

- ◆ Levende (svekkede) vaksiner - farlig
- ◆ Andre vaksiner – svekket respons?

Oppsummering

- ◆ Uklar definisjon og klassifisering
- ◆ Mange ulike midler
- ◆ Mange ulike indikasjoner
- ◆ Mange ulike angrepspunkt for effekt
- ◆ Potensielt alvorlige bivirkninger
- ◆ Fortsatt begrenset kunnskapsgrunnlag om langtidseffekter