

Biologiske og biosimilære lægemidler til dyr

Biologiske og biosimilære lægemidler indeholder store og komplekse molekyler dannet i enten levende celler, andet levende væv eller via genteknologiske metoder. Lægemidlerne afprøves løbende på dyr, men indtil videre er kun få af dem kommet på det veterinære marked. Denne artikel giver en kort og perspektiverende introduktion til biologiske og biosimilære lægemidler til dyr.

TEKST AAGE KRISTIAN OLSEN
ALSTRUP¹ OG MAJA LOUISE
ARENDET²

¹Specialdyrlæge, ph.d., dr. med. vet.
og freelancejournalist

²Dyrlæge, ph.d.,
Dip. ECVIM-CA (onc.)

Forslag til videre læsning om emnet

Declerck PJ: Biological and biosimilars: a review of the science and its implications. *GaBi Journal* 2012, 1, 13-16.

Zygmuntowicz A et al.: Selected biological medicinal products and their veterinary use. *Animals* 2020, 2020, 10, 2343; doi:10.3390/ani10122343.

Dias JNR et al.: Immunotherapeutic strategies for canine lymphoma: Changing the odds against Non-Hodgkin Lymphoma. *Frontiers in Veterinary Science* 2021, doi: 10.3389/fvets.2021.621758.

Hvad er biologiske lægemidler?

Traditionelle lægemidler indeholder kemiske substanser, som er forholdsvis simple i molekylær opbygning sammenlignet med, hvad levende organismer er i stand til at danne. Biologiske lægemidler er langt mere komplekse i opbygning, og der er derfor gjort brug af levende celler eller andet biologisk materiale for at producere dem, eller de er produceret ved brug af genteknologiske metoder. Eksempelvis var insulin det første rekombinante biologiske lægemiddel på markedet, og inden da var insulin blot ekstraheret fra grise- og kvæg-bugspytkirtler.

Typisk består biologiske lægemidler af polypeptider (fx insulin), glykoproteiner eller andre større molekyler, eller de kan i visse tilfælde bestå af levende celler, såsom stamceller. Da biologiske organismer ikke altid leverer helt det samme produkt, kan der være mindre biologiske variationer mellem batcher af samme biologiske lægemiddel.

Biosimilære lægemidler er varianter af de biologiske

Når patentet på et biologisk lægemiddel udløber, kan andre firmaer producere et biosimulært lægemiddel, ligesom man ved et traditionelt lægemiddel kan producere et generisk lægemiddel. Biosimilære lægemidler er således varianter af de biologiske lægemidler, men eftersom det kan være svært at kopiere den eksakte produktionsmetode, kan der opstå mindre forskelle i struktur eller indhold i forhold til referencelægemidlet. Effekt-

virksomheder og bivirkninger vil dog som udgangspunkt være de samme.

Biologiske og biosimilære lægemidler anvendes i dag mest til mennesker, men er også så småt på vej ind i den veterinære klinik. I hvert fald bliver nye biologiske lægemidler til stadighed afprøvet på dyr, dog uden at ret mange af dem er nået ud i klinikken endnu.

Anvendelse af biologiske lægemidler

Biologiske lægemidler anvendes inden for flere områder, blandt andet dermatologi, reumatologi og onkologi. En af hovedgrupperne udgøres af de monoklonale antistoffer. Disse immunoglobuliner kan både virke som immunosuppressorer og som immunostimulatores.

Fra at de oprindeligt var af murin oprindelse, kan man i dag genetisk modificere antistofferne, så de i struktur bliver mere artsspecifikke. Sådanne humaniserede antistoffer kan i dag være 90-95 procent identiske med menneskets egne immunoglobuliner, hvilket væsentligt nedsætter bivirkninger i form af dannelse af sekundære antistoffer mod de injicerede immunoglobuliner.

Stamceller kan både være embryonale og adulte, og i begge tilfælde besidder de evnen til at differentiere sig til en lang række forskellige celletyper. De kan derfor anvendes til at erstatte celler, som under sygdomme er blevet beskadiget.

Fra human til veterinær onkologi

Flere biologiske lægemidler har været afprøvet, men det er begrænset, hvor



FOTO METTE SCHÆRD

Hund med hudlidelsen atopisk dermatitis i behandling med det biologiske lægemiddel Cytopoint (lokivetmab). Lægemidlet er et af de biologiske lægemidler, som siden 2017 er blevet brugt i veterinær praksis i Danmark. På billedet ses dyrlæge Mette Schjærff, som er dermatolog og adjunkt på Universitetshospitalet For Familiedyr, som er i gang med at behandle en Scotty med Cytopoint. Hun får assistance af dyrlægestuderende Mathilde Burchardi.

lægemidler udviklet til hunde kunne informere om potentialet for tilsvarende behandlinger hos mennesker. Dette betyder også, at der foreligger en del viden om onkologi hos hunde, som potentielt set vil kunne bruges veterinært, når der en dag markedsføres veterinære lægemidler rettet specifikt til behandling af hunde med cancersygdomme.

Led- og hudlidelser

Selvom veterinær onkologi er et potentielt stort område for biologiske lægemidler, vil denne type lægemidler også kunne finde anvendelse inden for andre sygdomsområder. I veterinærmedicinen bruges således også mesenkymale stamceller til at genoprette beskadigede ligamenter og led hos heste. Indenfor veterinær dermatologi anvendes lokivetmab (Cytopoint) til behandling af atopisk dermatitis. Dette er et hundetilpasset monoklonalt antistof, som er målrettet mod IL-31-molekylet. Ved at binde til IL-31 hæmmer det molekylet fra at binde sig til IL-31-receptoren og derved reduceres pruitus hos hunden.

Lokivetmab har været godkendt til behandling af hunde i Danmark siden 2017. Lægemidlet er registreret til indgivelse ved en subkutan injektion en gang om måneden. På grund af den overbevisende og hurtigvirkende kløestillende effekt samt få registrerede bivirkninger er dette biologiske lægemiddel blevet et attraktivt behandlingsvalg til hunde med atopisk dermatitis (se illustrationen).

Biologiske lægemidler i perspektiv

Biologiske lægemidler er et område i vækst, hvor vi fremover vil kunne forvente en hel del nye behandlinger til både dyr og mennesker. Der findes allerede nu flere biologiske lægemidler godkendt til veterinært brug både indenfor og udenfor EU. Forventningen er, at der i de kommende år vil komme flere nye biologiske lægemidler på det veterinære marked – specielt indenfor onkologisk immunterapi til familiedyr og rettet mod kroniske lidelser. ♦

mange af produkterne, der er kommet på det veterinære marked efterfølgende. Et af de mere lovende områder for anvendelse af biologiske lægemidler er inden for veterinær onkologi. I den humane onkologi har man i mange år anvendt biologiske lægemidler til cancerimmunoterapi. Rituximab er et eksempel på et monoklonalt antistof, der er målrettet mod CD20, og som anvendes i behandling af visse typer af B-celle lymfomer og leukemi hos mennesker.

Et andet velkendt lægemiddel er herceptin, som er et monoklonalt antistof målrettet HER2-receptoren. Herceptin anvendes til behandling af HER2-positiv brystkræft, eftersom behandlingen blokerer aktivering af den overudtrykte HER2-receptor. Ved binding af de monoklonale antistoffer til molekyler på kræftcellerne bliver cellerne efterfølgende angrebet af patientens eget immunsystem.

Begge disse lægemidler har eksisteret så længe, at der nu er udviklet biosimulære lægemidler, som har tilsvarende effekt mod cancer.

Eftersom rituximab er et monoklonalt antistof, findes der ingen krydsreaktivitet mod CD20 hos hund. Veterinært har man derimod udviklet biologiske lægemidler bestående af monoklonale antistoffer, som er målrettet mod CD20 og CD52 til

behandling af B- og T-celle lymfomer. Disse lægemidler er dog endnu ikke kommercielt tilgængelige, og deres endelige rolle indenfor veterinær kræftbehandling er derfor fortsat uvis.

Et andet eksempel på et biologisk lægemiddel til behandling af kræft hos hunde er Oncept, en DNA-vaccine, som er godkendt i USA til adjunktiv behandling af stadie II og III malignt oralt melanom hos hund. DNA-vaccinen består af et cirkulært stykke DNA, der koder for det hu-

” Et af de mere lovende områder for anvendelse af biologiske lægemidler er inden for veterinær onkologi.

mane tyrosinase-gen, som efter behandling udtrykkes i hundens celler. Dette udløser et immunrespons mod hundens eget tyrosinase-enzym, der bliver udtrykt på melanocytter og maligne melanom celler. Oncept-vaccinen er dog ikke godkendt til brug indenfor EU, og der skal derfor endnu søges specialtilladelse til brug.

Hunden som model

Hunde med naturligt forekommende kræft anvendes ofte som komparativ model for udvikling af nye typer af kræftbehandling og derfor vil nye biologiske