

# Sarnased bioloogilised ravimid

Pille Harrison<sup>1</sup>, Ott Laius<sup>1</sup>, Alar Irs<sup>1,2</sup>

Keemilise sünteesi teel toodetud väikese molekulmassiga geneerilisi ravimeid on arstlikus praktikas kasutatud laialdaselt aastakümneid. Tegemist on sama toimeainet sisaldava ning samadel, kuid mitte enamatel näidustustel kasutatava ravimiga, millel on originaalravimist erinev raviminimetus, välimus ja pakend ning mille valmistamiseks kasutatud abiained võivad originaalset erineeda. Geneeriline ravim jõuab turule pärast patendi- ja kaitse lõppemist kümnekond aastat pärast originaalravimit ning müügiloa saamiseks tuleb ravimitootjal näidata geneerilise ravimi farmatseutilist (sama ravimivorm sisaldab niisama palju toimeainet) ning terapeutilist ekvivalentsust (on sarnase ohutuse ja efektiivsusega). Viimast saab selgitada mitmel viisil, millest levinuimaks on võrdlev biosaadavuse ehk bioekvivalentsuse uuring. Originaalravimite ja nende geneeriliste preparaatide müügiandmete võrdlus näitab, et 62% Eestis müüdnud pakenditest olid 2011. aastal geneeriliste ravimite omad.

Igapäevases raviarsenalis on keemilise sünteesi teel toodetud ravimite kõrval oluline koht **bioloogilistel ravimitel**. Neid ravimeid toodavad kas elusorganismid või on need saadud keerukate biotehnoloogiliste meetodite abil. Bioloogiliste ravimite esindajateks on endogeensete hormoonide, tsütokiinide ja anti-

kehade sarnased (glüko-)proteiinid ja polüpeptiidid. Nende molekulid moodustavad kompleksseid kolmemõõtmelisi struktuure, mille keerukas ehitus määrab paljuski ka edaspidise funktsiooni (1). Selliste ravimite toimeainete molekulmass algab mõnest tuhandest daltonist (glükosüülimata proteiinid) ja ulatub monoklonaalsete antikehade puhul enam kui 140 000 daltonini (2). Keemilise sünteesi teel saadud ja bioloogiliste ravimite olulisemad erinevused on esitatud tabelis 1. Esimese põlvkonna bioloogilised ravimid on endogeensete proteiinide (erütropoetiin, insuliin, kasvuhormoonid ja tsütokiinid) rekombinantsete koopiad. Nende kasutuselevõtt on võimaldanud rakendada elupäästvat või haiguse kulgu oluliselt mõjutavat ravi mitmete haiguste ja seisundite (nt diabeet, aneemia, hepatiit, kasvaja ja hulgiskleeros) korral (3). Paljude esimese põlvkonna bioloogiliste ravimite patentide kehtivus on lõppenud või lõppemas ning see on loonud võimaluse kasutada originaalravimite arendamise käigus kogutud andmeid nendega sarnaste bioloogiliste ravimite loomiseks.

## Sarnaste bioloogiliste ravimite põhitunnused

**Sarnane bioloogiline ravim** (ingl *biosimilar medicinal product*) on bioloogiline ravim, mille tootja on arendanud juba olemasoleva bioloogilise ravimi sarnaseks (nn originaalravim, mille kohta on sageli kasutatud terminit „viidatav ravim“ (ingl *reference product*), sest uue ravimi paljude omaduste iseloomustamisel viidatakse sellele ravimile).

Esimene sarnane bioloogiline ravim Omnitrope (Sandoz GmbH)

sai Euroopas müügiloa 2006. aastal, sellele on hiljem järgnenud hulk teisi (vt tabel 2). Siinse ja järgmiste Ravimiameti ravimiteabe artiklite eesmärgiks on keskenduda sarnaste bioloogiliste ravimite olulistele rühmadele ning anda ülevaade nende ravimite kliinilisest kasutamisest ja nendega korraldatud kliinilistest uuringutest.

Sarnane bioloogiline ravim ei ole erinevalt väikese molekulmassiga geneerilisest ravimist identne originaalravimiga. Toimeaineks on selles küll sama aine (nt rekombinantsetel teel saadav proteiin sisaldab sama aminohapete järjestust), ent nendel ravimitel võib olla molekulide ja tootmise keerukusest tulenevaid väikseid erinevusi (4), samuti iseloomustab nii originaal- kui ka nendega sarnaseid bioloogilisi ravimeid teatud loomulik varieeruvus. Sarnase bioloogilise ravimi kasutusele lubamiseks on tootjal vaja tõestada, et sellistel erinevustel puudub mõju ravimi toimele ja ohutusele (5–7). Seetõttu on sarnase bioloogilise ravimi müügiloa taotleja kohustatud korraldama hulga **prekliinilisi ja kliinilisi uuringuid, mille peamine eesmärk on võrrelda uut ravimit ravimiga, mille kohta kogutud kliinilisele andmestikule uue ravimi kasutusloa taotlemisel viidatakse.**

Kliinilistes uuringutes võrreldakse uue ja originaalravimi farmakokineetika (FK) iseärasusi ning nende uuringute puhul on oluline prospektiivselt määrata FK parameetrite vahemikud, milles asuvad näitajaid peetakse kliiniliselt võrdväärseiks (nn võrdsusvahemik, ingl *equivalence margins*). Lisaks tehakse farmakodünaamika (FD) uuringuid, valides katsealuste kaasamise kriteeriumid nõnda, et nende puhul

<sup>1</sup> Ravimiamet,

<sup>2</sup> Tartu Ülikooli kliinilise farmakoloogia õppetool

Korrespondent autor:

Alar Irs  
alar.irs@ut.ee

Võtmesõnad:

sarnased bioloogilised ravimid, kliiniline uuring, ravimi asendamine, ravimi ohutusjärelvalve

oleks kõige tõenäolisem näha ravimite erinevusi. Harvadel juhtudel leitakse, et FK- ja FD-uuringud on piisavad ravimite sarnasuse tõestamiseks. Seda juhul, kui originaalravimi FK ja FD on hästi teada, annuse, ekspositsiooni ja FD vastuse, terapeutilise efekti seos on originaalravimi puhul selgesti kirjeldatud ning vähemalt üks FD parameeter on terapeutilise efekti surrogaatparameeter, mis ennustab usutavalt ravitoimet (nt neutrofiilide arv granulotsüüdi kolooniat stimuleeriva faktori G-CSF puhul). Üldjuhul on lisaks vaja võrdlevaid kliinilisi efektiivsusuuringuid. Ka nende puhul tuleb prospektiivselt sõnastada esmaste tulemusnäitajate võrdsusvahemikud. Kõigis neis uuringuis hinnatakse ka uue ravimi ohutust ja ohutusprofiili sarnasust originaalravimiga. Nagu kõigi uute ravimite puhul, nii ei ole ka siin müügiloa saamise eel kogutud andmed piisavad ning ohutusandmete kogumiseks ravimi kliinilise kasutamise foonil lepitakse müügiloa andmisel kokku kindel kava. Kui originaalravimi puhul kehtivad hoiatused või ettevaatusabinõud ohutu ja tulemusliku kasutamise tagamiseks, siis laienevad need enamasti ka sarnasele bioloogilisele ravimile.

## Sarnase bioloogilise ravimi näidustus

Sarnase bioloogilise ravimi näidustus ühtib tavajuhul originaalravimi omaga. Sarnase ravimi loomisel püütakse seda iseloomustavate uuringute aluseks võtta seisund, mis on ravimite võimaliku erinevuse suhtes kõige tundlikum. Kui ravimil on mitu manustamisviisi, tehakse uuringud reeglina nende kõigi kohta.

Teatud juhtudel ei ole viidata ravimi toimemehhanism täielikult selge või on põhjust arvata, et see erineb näidustuste kaupa. Igal sellisel juhul otsustatakse, kas mingi näidustuse puhul on vaja korraldada eraldi uuringud või saab üldistada tulemusi, mis on kinnitanud sarnase ravimi

**Tabel 1.** Keemilise sünteesi teel toodetud ja bioloogiliste ravimite olulisemad erinevused

Keemilise sünteesi teel toodetud ravimid	Bioloogilised ravimid
Tootmine keemilise sünteesi või mikrobiaalse fermentatsiooni teel	Tootmine geneetiliselt modifitseeritud rakukultuuridel, järgnevad kompleksed fermentatsiooni ja purifikatsiooni protsessid
Hästi defineeritav struktuur	Kompleksne ja heterogeenne struktuur
Väike molekulmass	Suur molekulmass
Tootmisprotsessi väiksemate kõikumiste mõju ravimi kvaliteedile / kliinilistele omadustele tagasihoidlik	Väike muutus tootmisprotsessis võib oluliselt mõjutada ravimi toimet või ohutust
Stabiilsed	Mittestabiilsed, välistingimustest mõjutatavad
Enamasti immunogeensus puudub	Enamasti immunogeensed

**Tabel 2.** Euroopa Liidus müügiloa saanud sarnased bioloogilised ravimid. Ravimiameti andmetel kasutati Eestis TevaGrastimi 2010. aastal 5031 ja 2011. aastal 7687 pakendit

Toimeaine	Müügiloahoidja	Ravimi nimi	Originaalravim
<b>Somatropiin</b>	Sandoz GmbH	Omnitrope®	Genotropin®
	BioPartners GmbH	Valtropin®*	Humatrope®
<b>Alfaepoetiin</b>	Sandoz GmbH	Binocrit®	Erypo®/Eprex®
	Hexal GmbH	Epoetin alfa Hexal®	Erypo®/Eprex®
	Medice Arzneimittel Pütter GmH & Co.Kg	Abseamed®	Erypo®/Eprex®
<b>Zeetaepoetiin</b>	STADA Arzneimittel GmbH	Silapo®	Erypo®/Eprex®
	Hospira UK Ltd	Retacrit®	Erypo®/Eprex®
<b>Filgrastiim</b>	Ratiopharm GmbH	Ratiograstim®	Neupogen®
	Teva Generics GmbH	TevaGrastim®	Neupogen®
	CT Arzneimittel GmbH	Biograstim®	Neupogen®
	Sandoz GmbH	Zarzio®	Neupogen®
	Hexal GmbH	Filgrastim HEXAL®	Neupogen®
	Hospira UK Ltd	Nivestim®	Neupogen®

\* Müügiluba on tagasi võetud ja ravimit ei turustata.

terapeutiliselt võrdset toimet teisel näidustusel (8, 9), samuti võidakse nõuda müügiloa saamise järel ravimi toime ja ohutuse intensiivset jälgimist. Näiteks on filgrastiimi sisaldavatele sarnastele bioloogilistele ravimitele antud kõik originaalravimi näidustused, sh kemoterapiast põhjustatud neutropeenia (KIN), mille puhul on tehtud võrdlevad uuringud, aga ka vereloome tüvirakkude perifeersesse verre mobiliseerimise näidustus (10, 11). Selline lähenemine on tekitanud arstidel ja originaalravimi tootjail küsimusi perifeerse vere tüvirakkude mobilisatsiooni ja transplantaatsiooni näidustuse põhjendatuse kohta (12). Euroopa Ravimiamet on

oma hinnanguaruandes viidanud, et müügiloa andmise ajal puudub täielik kindlus, mil määral KIN-ravi uuringute andmeid saab ekstrapoleerida vere tüvirakkude mobilisatsiooni näidustusele (10, 13, 14). Amet nõudis seetõttu müügiloa andmise järel teabekogumise jätkamist, mistõttu mitme filgrastiimipreparaadi müügiloajärgsete uuringute programm sisaldab I faasis osalenud tervete täiskasvanute ning tervete tüvirakudoonorite jälgimise nõuet 5 aasta jooksul (15–17). Erinevalt Euroopa Ravimiametist on Euroopa vere- ja lüüditransplantaatsiooni selts soovitanud G-CSFiga sarnaseid bioloogilisi ravimeid mittesugulussidemetes olevate tervete tüviraku-

doonorite puhul mitte kasutada, seni kuni on olemas enam andmeid nende tõhususe ja ohutuse kohta (18). Seega on samade teadusandmete alusel ravimijärelevalveasutuse teaduskomitee ja erialaorganisatsioon andnud erinevaid soovitusi. Võimalik, et suurema ebakindluse korral efektiivsus- või ohutusandmete ülekantavuse suhtes võidakse keerulisemate bioloogiliste ravimite puhul näidustuse andmisest uuringutulemuste saamiseni keelduda. Sarnaste bioloogiliste ravimite uurimise ja kasutamise kogemuse suurenemisel täpsustub ka võimalus kanda ühe näidustuse uuringuandmed üle teise näidustuse jaoks.

### Originaalravimi asendamine sarnase bioloogilise ravimiga

Toimeainepõhine väljakirjutamine on enamiku väikese molekulmassiga ravimite puhul hea tava, mis võimaldab patsiendil apteegist hankida ükskõik millise tootja ravimi. Toimeainepõhise väljakirjutamise (või mõnedes riikides apteegis geneerilise ravimi asendamise lubamise) eelduseks on nende ravimite aktsepteeritud ekvivalentne terapeutiline toime.

Sarnaste bioloogiliste ravimite kontseptsioon ei sisalda praegu nende täielikku identsust originaalravimiga ega näe ette ravimi vahetamist meditsiinilise jälgimiseta. Probleem ei ole terav, kuna suur osa neist ravimitest on nn haiglaravimid. Selliste ravimite ambulatoorsel kasutamisel on aga paljud riigid soovitanud ravimipreparaat kirjutada välja selle nime järgi, et tagada arsti informeeritus konkreetsest kasutatavast preparaadist. See ei ole niivõrd oluline ravimi esmase määramise puhul, kui puuduvad sellised asjaolud, mille alusel otsustada ühe või teise tootja ravimi eelistamise üle. Ent ravi jätkamisel peaks arst haige seisundit üleminekul ühelt preparaadilt teisele jälgima, niisamuti nagu üleminekul ühelt bioloogiliselt originaalravimilt teisele. Võimalik, et kogemuse kasvades

saab täpsustada, milliste ravimite puhul üleminekul ühelt preparaadilt teisele on ka arstliku jälgimiseta ohutu, sest praegused soovitusel sarnase bioloogilise ravimi vahetamise kohta ei põhine mitte selle vahetuse tuvastatud ohtlikkusel, vaid teadusandmete vähesusel ja mõistlikul ettevaatusel.

### Ohutus

Kõikide bioloogiliste ravimite puhul on üheks kõige olulisemaks ohutuse küsimuseks nende immunogeensus (5, 19), seetõttu pööratakse sellele ka sarnaste bioloogiliste ravimite ohutust hinnates suurt tähelepanu. Tänapäevaste analüütiliste meetodite ning kliiniliste uuringutega on võimalik avastada enamikku, kuid siiski mitte kõiki ravimi potentsiaalsetest immunogeensusvõimalustest. Seetõttu on ravimi müügiloa järgsel ohutusjärelvalvel täita oluline roll (5). Nii on erütropoese stimuleerivate bioloogiliste ravimite tootjatel oluline näidata uue ravimi ohutust, hinnates selle isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia ja trombootiliste vaskulaarsete tüsistuste tekkimise tõenäosust ning ravimi onkogeenset potentsiaali. Lisaks tuleb jälgida ravimi subkutaanse manustamise toimeid renaalse genesiga aneemia haigetel (20).

Kui kliinilistes uuringutes leitakse originaal- ja sarnase ravimi omadustes erinevusi, kuid need jäävad aktsepteeritavalt väikesteks, siis peegeldab seda ravimiomaduste kokkuvõte. Näiteks on selles filgrastiimi sisaldava sarnase bioloogilise ravimi PLD108 kasutamise kohta märgitud, et võrreldes originaalravimiga on täheldatud luu- ja lihasevalude sagedasemat esinemist (17).

### Kokkuvõte

Bioloogilised preparaadid kuuluvad ravimiarenduse avangardi, aga nende jõudmist laborist ja kliinilistest uuringutest kõikide neid vajavate patsientideni mõjutavad samad tegurid (sh majanduslikud asjaolud ja arstliku praktika inertsus), mis

kõikide muude tervishoiuteenuste puhul. Nagu geneeriliste ravimite olemasolu eesmärk on muuta majanduslikult paremini kättesaadavaks väikese molekulkaaluga keemiliselt sünteetiselt ravimid, on sarnaste bioloogiliste ravimite rolliks edendada bioloogilise ravi jõudmist võimalikult suure hulga abivajajateni. Sarnaselt geneeriliste ravimitega on ka siin ühelt poolt oluline kinni pidada kvaliteedi ja teadusliku uurimise nõuetest, et tagada kasutusse lubatud ravimite eesmärgipärasel pruukimisel nende tõhusus ja ohutus, ning teiselt poolt juurutada eduka ravimiarenduse ja uurimise tulemusena valminud ravimipreparaadid praktikasse, et tagada tervishoiuressursside mõistlik kasutamine.

Praegune soovitus sarnaste bioloogiliste ravimite määramisel on need välja kirjutada ravimipreparaadi nime kasutades ning seeläbi tagada, et raviarst on teadlik ravimipreparaadi vahetusest. Sarnaselt kõikide teiste uute ravimitega on oluline jälgida nende ravimite ohutust ning tekkinud kõrvaltoimed hoolikalt registreerida. Nagu kõikidel bioloogilistel ravimitel, tuleb ka sarnastel bioloogilistel ravimitel erilist tähelepanu pöörata immunoloogilise tekkemehhanismiga kõrvaltoimetele, samuti nende spetsiifilisest toimemehhanismist johtuvatele võimalikele toimetele (nt kasvajalised haigused).

Lähiaastatel suureneb sarnaste bioloogiliste ravimite tootmine, eelkõige monoklonaalsete anti-kehade vallas. Esimene sel viisil arendatud monoklonaalne antikeha Reditux (*rituksimab*) sai Indias müügiloa 2007. aastal ning Clotinab (*abciximab*) kiideti Lõuna-Koreas heaks 2006. aastal. Kuigi enamik monoklonaalsetel antikehadel põhinevaid bioloogiliselt sarnaseid ravimeid on prekliinilises või varases kliinilises uuringujärgus, taotleatakse Euroopas juba müügiluba kahele sellisele ravimile.

## SUMMARY

### Biosimilar medicinal products

Pille Harrison<sup>1</sup>, Ott Laius<sup>1</sup>, Alar Irs<sup>1,2</sup>

Patent expiry of standard small molecule medicines (i.e. low molecular weight organic compounds) has seen the development of generic versions. For these small molecule medicines, a standard bioequivalence approach has been developed and applied successfully for decades to assess the therapeutic interchangeability of two preparations with one chemically identical active component. Next to the small molecule medicines are biopharmaceuticals that have provided the best available therapies for several life-threatening diseases such as cancer, multiple sclerosis etc. Patents for many first-generation biopharmaceuticals have expired; this has opened the market to non-innovator versions of these products. Since biopharmaceuticals differ from small molecule drugs in complexity and a proof of essential similarity cannot be achieved for such products, the bioequivalence approach was modified for biopharmaceuticals and the concept of “biosimilarity” was introduced indicating that the products are considered to be similar in terms of quality, safety and efficacy. There are currently 12 biosimilar medicines approved by the European Medicines Agency. This review covers general issues surrounding the use of biosimilar medicines, including information on conducted clinical trials, extrapolation, substitution, immunogenicity and traceability.

Biosimilar monoclonal antibodies have already been approved outside Europe. The European Medicines Agency’s updated list of new medicines under evaluation for marketing authorisation contains two biosimilar monoclonal antibodies (alto-

gether there are applications for 7 biosimilars). Whether one will see a large influx of biosimilar monoclonal antibodies entering the market will depend on many factors, including whether the difficulties associated with developing these drugs can be overcome and development can proceed in a cost-effective manner.

### KIRJANDUS/REFERENCES

1. Kuhlmann M, Covic A. The protein science of biosimilars. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:4–8.
2. Lanthier M, Behrman R, Nardinelli C. Economic issues with follow-on protein products. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:733–7.
3. Avidor Y, Mabjeesh NJ, Matzkin H. Biotechnology and drug discovery: from bench to bedside. *South Med J* 2003;96:1174–86.
4. Crommelin DJ, Bermejo T, Bissig M, et al. Pharmaceutical evaluation of biosimilars: important differences from generic low – molecular weight pharm. *Eur J Hosp Pharm Sci* 2005;11:11–7.
5. Locatelli F, Roger S. Comparative testing and pharmacovigilance of biosimilars. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(Suppl5):13–6.
6. Schellekens H. How similar do „biosimilars“ need to be? *Nat Biotechnol* 2004;22:1357–9.
7. Crommelin D, Bernejo T, Bissig M, et al. Biosimilars, generic versions of the first generation of therapeutic proteins: do they exist? *Contrib Nephrol* 2005;149:287–94.
8. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005).
9. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Ann Oncol* 2008;19:411–9.
10. European Medicines Agency. CHMP assessment report for Tevagrastim. Nonproprietary name: filgrastim (EMA/H/C/827).
11. European Medicines Agency. Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues – guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor (EMA/CHMP/BMP/31329/2005).
12. Sheridan B, Fox A. Feature on biopharmaceuticals: views from the pharmaceutical industry – significant questions relating to efficacy and immunogenicity will remain at approval. *Eur J Hosp Pharmacy Practice* 2007;13:70–3.
13. European Medicines Agency. CHMP assessment report for Ratiograstim. Nonproprietary name: filgrastim (EMA/H/C/825).
14. European Medicines Agency. CHMP assessment report for biograstim. Nonproprietary name: filgrastim (EMA/H/C/826).
15. European Medicines Agency. CHMP assessment report for Zarzio. International nonproprietary name: filgrastim (EMA/H/C/000917).
16. European Medicines Agency. CHMP assessment report for Filgrastim Hexal. International nonproprietary name: filgrastim (EMA/H/C/918).
17. European Medicines Agency. CHMP assessment report for Nivestim. International nonproprietary name: filgrastim (EMA/H/C/001142).
18. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Position statement: biosimilar granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) for stem cell mobilization in related and unrelated donors. [http://www.ebmt.org/Biosimilars\\_9Jan09.pdf](http://www.ebmt.org/Biosimilars_9Jan09.pdf).
19. Kessler M, Goldsmith D, Schellekens H. Immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(Suppl5):9–12.
20. European Medicines Agency. Abseamed, Binocrit, Epoetin alpha Hexal. European Public Assessment Report.

<sup>1</sup>State Agency of Medicines, Tallinn, Estonia,  
<sup>2</sup>Division of Clinical Pharmacology, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to:  
Alar Irs  
[alar.irs@ut.ee](mailto:alar.irs@ut.ee)

Keywords:  
biosimilar medicines, clinical trial, drug substitution, drug safety supervision