

Sarnased bioloogilised ravimid – epoetiinid

Pille Harrison¹, Ott Laius¹, Alar Irs^{1,2}

Jätkuna Eesti Arsti oktoobrinumbris avaldatud sarnaste bioloogiliste ravimite üldist olemust käsitlevale artiklile (1) on käesolevas kirjutises kirjeldatud Euroopa Liidus müügiloa saanud epoetiinidega korraldatud kliinilisi ravimiuuringuid. Nagu mainitud artiklis selgitatud, on sarnase bioloogilise ravimi kasutusele lubamiseks tootjal vaja tõestada, et tootmisprotsessist ja loomulikust varieeruvusest tingitud erinevustel võrrelduna originaal- ehk nn viidatava ravimiga puudub mõju sarnase bioloogilise ravimi ohutusele ja toimele (2–4). Selleks on sarnase bioloogilise ravimi müügiloa taotleja kohustatud korraldama hulga prekliinilisi ja kliinilisi uuringuid.

Pärast seda kui Eprex/Erypo (alfaepoetiin, Janssen-Cilag) patendikaitse 2007. aastal lõppes, on loodud kaks sarnase bioloogilise ravimi versiooni viie erineva preparaadina (vt tabel 1). Lisaks neile viiele on lisandunud kaks nn originaalerütropoetiini (teetaepoetiini): Biopoin (Arzneimittel GmbH) ja Eporatio (Ratiopharm GmbH). Müügiloa saamise nõuded on erütropoetiinide puhul rangemad kui teiste rekombinantsete proteiinide puhul ning see on tingitud isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (PRCA) juhtumitest 2002. aastal (5). Andmed tuleb esitada nii preparaadi intravenoosse kui ka subkutaanse manustamisviisi kohta, mis saadakse kas eraldi tehtud kliiniliste uuringute tule-

musel; ühe uuringu korral peavad andmed võimaldama nende ekstrapoleerimist teisele manustamisviisile (6–7).

Ülevaade epoetiin HX575-ga tehtud uuringutest

HX575 (*Binocrit*, *Epoetin alfa Hexal*, *Abseamed*) puhul korraldati viis farmakokineetika ja farmakodünaamika parameetreid selgitavat uuringut (vt tabel 2 ja 3), mille käigus manustati tervetele vabatahtlikele ravimit kas ühel korral või korduvalt. Uuringutulemused näitasid, et olenemata manustamisviisist on HX575 ja originaalravimi (Eprex/Erypo või NeoRecormon) farmakokineetilised profiilid sarnased. Näiteks selgus farmakodünaamiliste omaduste uuringust INJ-5, et tervetel vabatahtlikel suurenes retikulotsüütide arv ja hemoglobiini kontsentratsioon sarnaselt nii HX575 kui Eprex/Erypo manustamise järel (toimet hemoglobiini kontsentratsioonile hinnati kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUEC, *area under the effective curve*) alusel 28 ravipäeva järel). Toimet peeti sarnaseks, kui uuringurühmade tulemuste suhte 90% usaldusvahemik (uv) jäi 97% ja 103% vahele.

Ravimiga tehti ka kaks III faasi kliinilist uuringut. Kroonilisest neerupuudulikkusest tingitud sekundaarse aneemia intrave-

noosse ravi tõhusust uuriti ühes topeltpimedas juhuslikustatud paralleelrühmaga mitut keskust hõlmavas uuringus 479 patsiendil (8–9). Esmane tulemusnäitaja oli hemoglobiini kontsentratsiooni muutus raviperioodi jooksul. Tulemuste hindamisel selgus, et nii ravikavatsuslikus (*intention to treat*) kui ka protokollkohases (*per protocol*) analüüsis jäi hemoglobiini kontsentratsiooni keskmise muutuse rühmadevahelise erinevuse usaldusvahemik etteantud ($\pm 0,5$ g/dl) piiridesse. Nende patsientide arvu osakaal, kes saavutasid hemoglobiini eesmärgipärase tõusu või kellel tuli annust uuringu ajal muuta, olid mõlemas rühmas sarnane. Keskmise vajalik erütropoetiini annus vähenes uuringu jooksul mõlema ravimi tarvitamisel, kuid see muutus oli enam väljendunud originaalravimirühmas. Siiski ei olnud erinevuse suurus piisav väitmaks, et ravimite toime ei ole terapeutiliselt ühesugune. Et ravimiarenduse ajal oli originaalravimi subkutaanne manustamine neerupuudulikkuse puhul vastunäidustatud, ei tehtud subkutaanse manustamise võrdlevat uuringut sel näidustusel, kuigi üldjuhul oleks see nõutav.

Lisaks ülaltoodule korraldati veel kliiniline uuring, kus HX575 manustati 114 keemiaravi saavale kasvajaigaile (munasarja, kopsu ja rinna pahaloomulised kasvaja). 40

Tabel 1. Euroopa Liidus müügiloa saanud sarnased epoetiinid

Toimeaine	Müügiloahoidja	Ravimi nimi	Originaalravim
Alfaepoetiin	Sandoz GmbH	Binocrit®	Erypo®/Eprex®
	Hexal GmbH	Epoetin alfa Hexal®	Erypo®/Eprex®
	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co.Kg	Abseamed®	Erypo®/Eprex®
Zeetaepoetiin	STADA Arzneimittel GmbH	Silapo®	Erypo®/Eprex®
	Hospira UK Ltd	Retacrit®	Erypo®/Eprex®

¹ Ravimiamet,
² TÜ kliinilise farmakoloogia õppetool

Korrespondent autor:
Alar Irs,
alar.irs@ut.ee

Võtmesõnad:
sarnased bioloogilised ravimid,
epoetiin, kliiniline uuring, asendamine,
ohutusjärelvalve

haigetele manustati originaalravimit ning 74 said uuritavat ravimit, ent uuringu eesmärgiks ei olnud kahe ravimi statistiline võrdlus (10). Esmase tulemusnäitajana mõõdeti ravivastust: hemoglobiini kontsentratsiooni kasvu algtasemest 2,0 g/dl või enam. Ravi peeti toimivaks, kui ravivastuse määr HX575-ga ületas platseebovastuse eeldatava suuruse (10%) ning ravi ja platseebo

Tabel 2. Euroopa Liidus müügiloa saanud sarnaste epoetiinide biofüüsikaliste omaduste võrdlus ning kliinilistes uuringutes leitud efektiivsuse ja ohutuse statistiliselt olulised erinevused võrreldes originaalravimiga. Ülainedeksitega on esitatud viited kirjandusallikatele

Sarnane biooloogiline ravim	Olulised biofüüsikalised erinevused	Erinevused kliinilis-farmakoloogilistes omadustes	Erinevused efektiivsuses	Erinevused ohutuses
HX575 (Binocrit®, Epoetin alfa Hexal®, Abseamed®)	Jah ^{10,14}	Ei ^{10,12}	Ei ^{10,8}	Ei ^{10,8}
SB309 (Retacrit®, Silapo®)	Jah ¹¹	Ei ¹¹	Ei ^{11,15,16}	Ei ^{11,15,16}

Tabel 3. Sarnaste biooloogiliste ravimite HX575 ja SB309 ning originaalravimite omaduste võrdlemiseks lisaks kvaliteedi ja prekliinilistele uuringutele korraldatud kliinilised uuringud. FK ja FD – farmakokineetiline ja farmakodünaamiline; s.c. – nahaalusi manustamine, i.v. – veenisisesi manustamine. Sulgudes esitatud viited kirjandusallikatele

Kliinilise uuringu number ja uuringutüüp	Uuritavad ja/või nende arv (täpsustamata juhul terved vabatahtlikud)	Originaalravim	Manustamise viis	Eesmärk
HX575 (Binocrit, Epoetin Alfa Hexal, Abseamed) kliinilised uuringud (10)				
INJ-4: I faasi juhuslikustatud ühekeskuseline ristuur	n = 6	Eprex/Erypo	s.c./i.v.	FK ja FD parameetrite uuring
INJ-5: I faasi juhuslikustatud kahekeskuseline mitme annusega paralleeluur	n = 76	Eprex/Erypo	i.v.	FK ja FD parameetrite uuring
INJ-6: I faasi uuring, võrdlusravimiks NeoRecormon	n = 72		s.c.	FK ja FD parameetrite uuring; et võrdluseks ei kasutatud originaalravimit, ei arvestatud selle uuringu tulemusi ravimi efektiivsuse hindamisel müügiloa andmisel
INJ-7: I faasi võrdlusrühmata mitme annuse uuring	n = 6		s.c.	FK ja FD parameetrite uuring
INJ-12: I faasi juhuslikustatud ühekeskuseline mitme annusega paralleeluur	n = 74	Eprex/Erypo	s.c.	FK ja FD parameetrite uuring
2003-29-INJ-9: III faasi juhuslikustatud topeltpime mitmekeskuseline paralleeluur	HX575: n = 314 Erypo: n = 164 Kroonilise neerupuudulikkusega hemodialüüsil olevad patsiendid	Erypo	i.v.	Terapeutiline ekvivalentsus toimes ja ohutuses
2003-31-INJ-11: III faasi juhuslikustatud topeltpime mitmekeskuseline paralleeluur	HX575: n = 74 Erypo: n = 40 Keemiaravi saavad soliidtumoriga patsiendid	Erypo	s.c.	Terapeutiline ekvivalentsus toimes ja ohutuses
SB 309 (Retacrit, Silapo) kliinilised uuringud (11)				
411-54-05-05-0000: I faasi juhuslikustatud 2 perioodiga ristuur	n = 24	Eprex/Erypo	i.v. 1 doos	FK ja FD parameetrite uuring
411-54-03-09-0001: I faasi juhuslikustatud 3 perioodiga ristuur	n = 48	Eprex/Erypo	s.c. ja i.v. 1 doos	FK ja FD parameetrite uuring
411-54-04-05-0000: III faasi juhuslikustatud topeltpime mitmekeskuseline mitme annusega paralleeluur (korrektsioonifaas)	SB309: n = 305 Erypo: n = 304 Kroonilise neerupuudulikkusega hemodialüüsil olevad patsiendid	Erypo	i.v.	Terapeutiline ekvivalentsus toimes (hemoglobiinkontsentratsiooni korrektsoon) ja ohutuses
411-54-04-04-0000: III faasi juhuslikustatud topeltpime mitmekeskuseline mitme annusega paralleeluur (säilitusfaas)	n = 402 Kroonilise neerupuudulikkusega hemodialüüsil olevad patsiendid	Erypo	i.v.	Terapeutiline ekvivalentsus toimes (hemoglobiinkontsentratsiooni säilitamine) ja ohutuses
411-54-04-14-0000: lisauring (säilitusfaas)	n = 745 Kroonilise neerupuudulikkusega hemodialüüsil olevad patsiendid	-	i.v.	Pikaaegne ohutuse demonstreerimine, immunogeensuse uurimine
441-54-04-46-0000: võrdlusgrupita ohutusuuring	n = 261 Soliiditumoriga patsiendid	-	s.c.	Antikoagulantravi vajavate trombootiliste tüsistuste sagedus 12 nädala jooksul

tulemuse erinevuse poolvärtuse (20%) summa, s.t oli üle 30%. Uuring kinnitas, et HX575 toime sellel manustamisviisil ja patsiendirühmal oli alfaepoetiini jaoks ootuspärane (ravivastuse määr 61,75%; 95% uv 48,2–73,9%). Originaalravimi ravivastuse määr selles uuringus oli 44,1%, ent uuring ei võimaldanud ravimeid statistiliselt võrrelda.

Euroopa Ravimiameti inimravimite komitee tõdes, et ravimid on renaalse genesiga aneemia intravenoosses ravis terapeutiliselt ekvivalentid ning kliiniliselt olulise erinevuse esinemine subkutaanse manustamisviisi puhul on väga ebatõenäoline. Uuringuandmed ei viidanud ravimite erinevale ohutusprofiilile ning andmete kogumine jätkub kliinilise kasutamise käigus. Müügiloa andmise ajal puudusid piisavad andmed ravimi subkutaanse manustamise ohutuse ja immunogeensuse kohta kroonilise neeruhaiguse patsientidel, sest vastavat uuringut ei olnud arenduse käigus võimalik korraldada, ent seda peeti siiski vajalikuks.

Ülevaade epoetiin SB309-ga tehtud uuringutest

SB309 (*Retacrit, Silapo*) farmakokineetilisi omadusi võrreldi originaalravimiga kahes farmakokineetilises uuringus, milles manustati tervetele vabatahtlikele üks annus ravimit kas subkutaanselt või intravenoosselt. Esmane analüüs näitas SB309 originaalravimist väiksemat biosaadavust. Potentsiaalse kliinilise tähtsusega erinevus kadus, kui analüüsi tulemus kohandati vastavalt kummagi toote kogu proteiini sisaldusele (11), intravenoosse manustamise uuringu biosaadavuse näitajate (AUC_{0-12h}) suhe oli 0,93 (90% uv 0,89–0,97), maksimaalsete plasmakontsentratsioonide (C_{max}) suhe 1,04 (90% uv 0,95–1,13), subkutaanse manustamise uuringus biosaadavuse näitajate (AUC_{0-12h}) suhe oli 1,00 (90% uv 0,94–1,05), maksimaalsete plasmakontsentratsioonide (C_{max}) suhe 0,88 (90% uv 0,80–0,96). Kuna erinevalt praegusest ei nõutud selle

ravimi arendamise ajal selle farmakodünaamiliste uuringute (tulemusnäitajaks nt retikulotsüütide arv) korraldamist, siis tehti hiljem lisaks kaks efektiivsust ja ohutust hindavat kliinilist uuringut ning üks ohutust hindav jätku-uuring.

Esimeses uuringus võrreldi intravenoosselt manustatud SB309 ja originaalravimi võimet korrigeerida aneemiat 24 ravinädalaks ning selleks vajalikku ravimiannust 609-l renaalse genesiga aneemiaga patsiendil (11). Hemoglobiini kontsentratsioone peeti võrdväärseks, kui saavutatud hemoglobiinikontsentratsiooni rühmadevahelise erinevuse usaldusvahemik jäi ettemääratud (± 1 g/dl) piiridesse. Uuritava ravimiga saavutati keskmine hemoglobiinikontsentratsioon 11,61 g/dl ja originaalravimiga 11,63 g/dl (erinevuse 95% uv $-0,245$ – $0,201$ g/dl), mis jäi nende võrdsuse etteantud piiridesse. Uuritava ravimi annus oli uuringu viimasel 4 nädalal ligikaudu 10% suurem kui originaalravimil. Erinevust põhjendati originaalravimi mahutite suhtelise ületäitmisega (keskmiselt 9%), mis siiski jäi farmakopöa kvaliteedinõuetega lubatud piiresse.

Teises uuringus võrreldi intravenoosse SB309 ja originaalravimi võimet hemoglobiinikontsentratsiooni 24 nädala jooksul säilitada 313-l renaalse aneemia patsiendil (12). Uuring oli ristuva ülesehitusega, hemoglobiini kontsentratsioone peeti võrdväärseks, kui saavutatud hemoglobiinikontsentratsiooni rühmadevahelise erinevuse usaldusväärsus jäi ettemääratud ($\pm 0,6$ g/dl) piiridesse. Uuringu tulemusena näidati, et erinevuse 95% uv oli 0,09–0,28 g/dl, jäädes seega ravimite lubatud võrdsuspiiridesse. Keskmine nädalane ravimiannus kehakaalu kilogrammi kohta oli rühmades sarnane. Ravi muutmisel originaalravimilt uuringuravimile suurenes hemoglobiinitaseme säilitamiseks vajamineva uuringuravimi annus 10–15%, samas uuringuravimilt üleminekul referentsravile vähenes vajaminev annus sarnaselt.

Seda seletati farmakopöa kvaliteedinõuete piiresse jääva erinevusega ravimite bioaktiivsuses. Mõlemale uuringule järgnes ohutusuuring, kus kahest eelnevast uuringust osavõtjate seast jätkas 745 patsienti ja kus pöörati tähelepanu erütropoetiinivastaste antikehade tekkele (11). Samuti tehti 261-l kemoterapiast tingitud aneemiaga patsiendil ilma võrdlusrühmata uuring, kus keskenduti trombootiliste kõrvaltoimete hindamisele.

Euroopa Ravimiameti inimravimite komitee otsustas, et kliiniliste uuringute andmed kinnitavad, et ravimid on renaalse genesiga aneemia intravenoosses ravis sarnase efektiivsusega ja olemasolevad intravenoosse manustamise efektiivsuse ning subkutaanse manustamise farmakokineetilised andmed lubavad eeldada sarnast toimet ka ravimite subkutaansel manustamisel. Uuringuandmed ei viidanud ravimite erinevale ohutusprofiilile, ent ohutusandmete kogumine jätkub edaspidi ravimite kliinilise kasutamise käigus.

Kokkuvõte

Erinevalt väikemolekulaarsetest geneerilistest ravimitest korraldatakse sarnaste bioloogiliste ravimitega nende kasutuselevõtuks ka mittekliinilised ja kliinilised uuringud. Uuringute maht ja eesmärk sõltub muu hulgas originaalravimiga kogutud teabest tundlike efektiivsusparameetrite ning ohutusprofiili kohta. Nii on erütropoese stimuleerivate bioloogiliste ravimite tootjatel oluline näidata ravimi ohutust, hinnates isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia, trombootiliste vaskulaarsete tüsistuste ning kasvaja kasvupotentsiaali, lisaks tuleb jälgida subkutaanse manustamise levikut ja tulemusi renaalse genesiga aneemia haigetel (13).

Ravimid lubatakse kasutusele, kui saab välistada kliiniliselt olulise erinevuse toimes ja ohutuses. Sellele vaatamata jätkub bioloogiliste ravimite, sh sarnaste bioloogiliste ravimite ohutuse hindamine ka pärast

ravimi kasutuselevõttu kliinilises praktikas nii müügiloa saamise järgseis uuringuis kui ka arstide registreeritud kõrvaltoimejuhtude analüüsi teel. Selleks on vaja kõrvaltoimeid kliinilises töös tähele panna ja töömahukusele vaatamata need ka registreerida ning teave Ravimi ametile edastada. Bioloogiliste ravimite puhul on eriti tähtis andmete edastamisel lisaks toimeainele identifitseerida täpselt ka kasutatud preparaati. See teave võimaldab täpsustada sarnaste bioloogiliste ravimite arendamise nõudeid ja suurendada patsientide ohutust.

Two different clinical development packages are described that have led to five marketing authorisations. Limitations of the development programmes due to contraindication for subcutaneous use of the reference product during the development period of the biosimilars are also discussed.

The importance of post-marketing safety data collection and analysis due to inherent uncertainty, regarding rare adverse reactions, is pointed out with special attention to the PRCA, thrombotic vascular events and malignancies in the case of the stimulants of erythropoiesis.

SUMMARY

Biosimilar epoetins

Pille Harrison¹, Ott Laius¹, Alar Irs^{1,2}

This is a second article in a series addressing the issues associated with the clinical use of biosimilar medicinal products. We describe clinical trials carried out with the biosimilar epoetins which have received marketing authorisation in the European Union.

KIRJANDUS/REFERENCES

- Harrison P, Laius O, Irs A. Sarnased bioloogilised ravimid. *Eesti Arst* 2012;91:492–5.
- Locatelli F, Roger S. Comparative testing and pharmacovigilance of biosimilars. *Nephrol Dial Transplant* 2006;5:v13–6.
- Schellekens H. How similar do „biosimilars“ need to be? *Nat Biotechnol* 2004;22:1357–9.
- 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.
- Schellekens H. Biosimilar therapeutics-what do we need to consider. *NDT Plus* 2009;Suppl 1:127–36.
- European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of Similar Biological Medicinal Products Containing Recombinant Erythropoetins. EMA 2008 (EMA/CHMP/BWMP/301636/2008).
- Schellekens H. The Retacrit® case. *Drug Discov Today* 2009;14:495–99.
- Haag-Weber M, Vetter A, Thyroff-Friesinger U. Therapeutic equivalence, long-term efficacy and

safety of HX575 in the treatment of anemia in chronic renal failure patients receiving hemodialysis. *Clin Nephrol* 2009;72:380–90.

- Schellekens H. Biosimilars: the long and winding road to clinical equivalence. *Hosp Pharm Eur* 2009;47:40–2.
- European Medicines Agency. Assessment report for epoetin alfa Abseamed. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000727/WC500020666.pdf.
- European Medicines Agency. Retacrit: European Public Assessment Report. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000872/WC500054374.pdf.
- European Medicines Agency Binocrit: European Public Assessment Report. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000725/human_med_000675.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&murl=menus/medicines/medicines.jsp.
- European Medicines Agency. Abseamed, Binocrit, Epoetin alpha Hexal, European Public Assessment Report.
- European Medicines Agency. Epoetin alfa Hexal. European Public Assessment Report. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000726/WC500028287.pdf.
- Krivoshiev S, Todorov VV, Manitius J, et al. Comparison of the therapeutic effects of epoetin zeta and epoetin alpha in the correction of renal anaemia. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1407–15.
- Wizemann V, Rutkowski B, Baldamus C, et al. Comparison of the therapeutic effects of epoetin zeta to epoetin alfa in the maintenance phase of renal anaemia treatment. *Curr Med Res Opin* 2008;24:625–37.

¹State Agency of Medicines, Tartu, Estonia,
²Department of Clinical Pharmacology,
University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to:
Alar Irs
alar.irs@ut.ee

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