



RAVIMIAMET

# Ülevaade bioloogilistest ravimitest ja biosimilaridest Eestis

**Triin Suvi**

Ravimiamet/ bioloogiliste preparaatide osakonna juhataja

14.02.2019

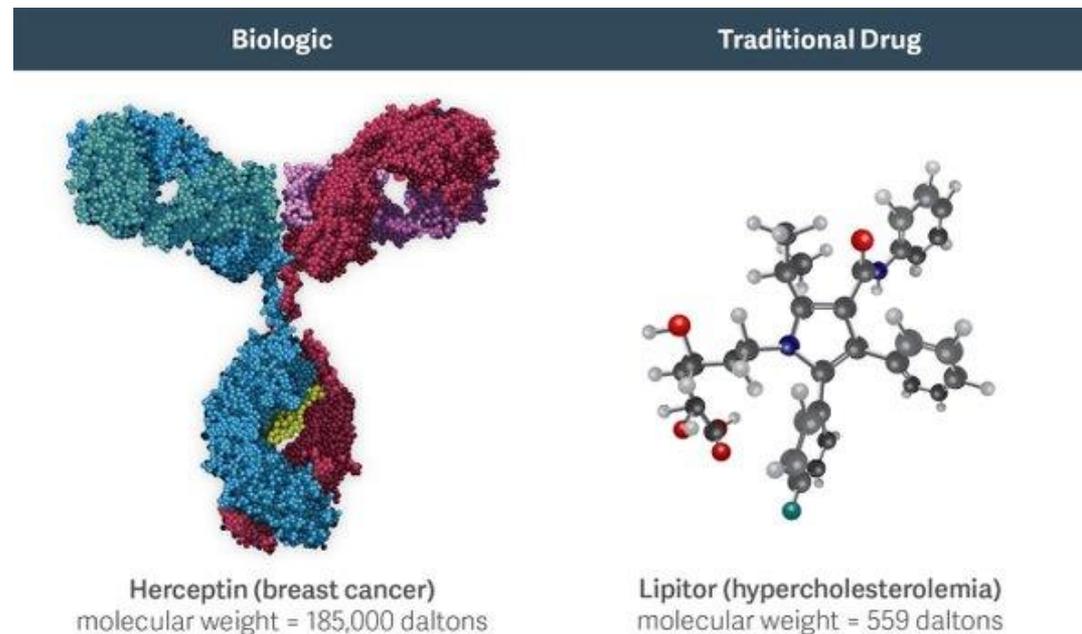
# Bioloogilised ravimid



- Toimeaine on bioloogilist päritolu
- Elusorganismide valmistatud – *Clostridium botulinum*´i toksiin (botulismitoksiin), inimese uriinist eraldatud hCG – kooriongonadotropiin
- Biotehnoloogilised – rekombinantse DNA tehnoloogia ja geeniekspressiooni, hübridoomi või monokloonse antikeha meetodite kasutamise tulemusel saadud ravimid

# Bioloogiliste ravimite eripärad

- Valdavalt suured molekulid (monoklonaalne antikeha ~150000 Da)
- Struktuurilt heterogeensemamad kui keemilise sünteesiga saadud ravimid
- Ravimi tootmine keeruline ja kallis



# Bioloogilised ravimid on

- Immunoloogilised ravimid – vaktsiinid, toksiidid, seerumid või allergeenpreparaadid
- Biotehnoloogilised ravimid
- Uudsed ravimid
- Verepreparaadid

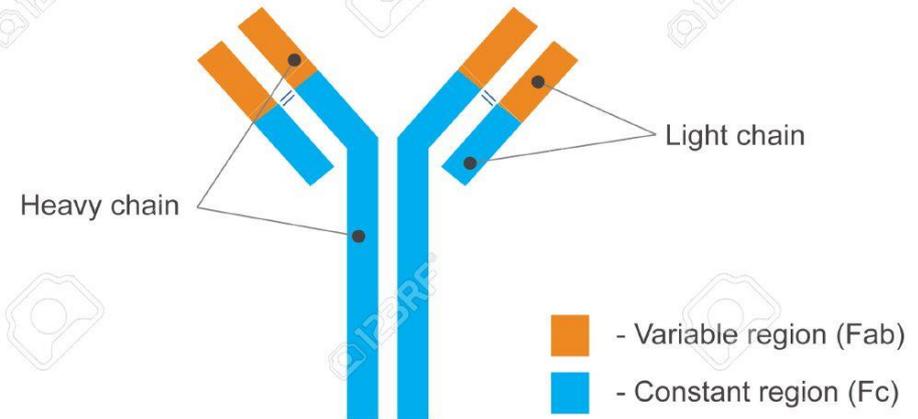


# Monoklonaalne antikeha

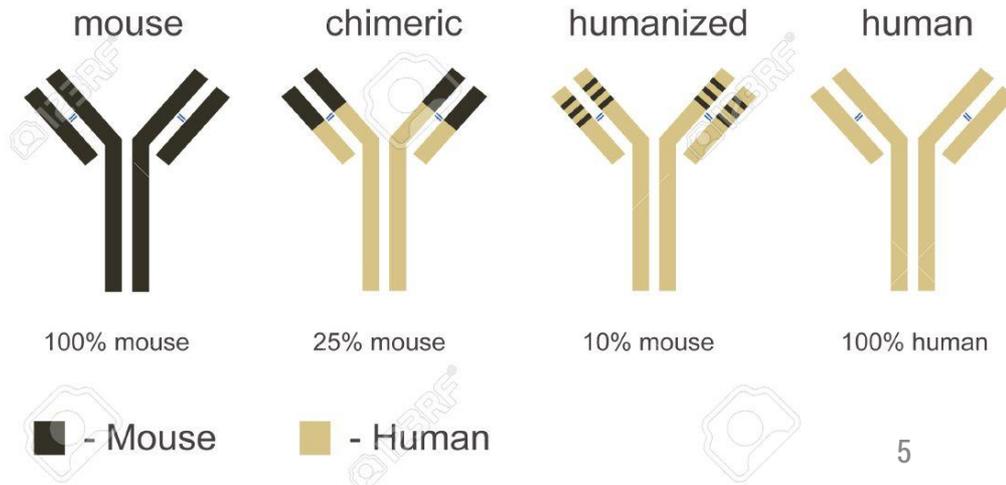
- Väga spetsiifilised
- Seonduvad sihtmärkmolekulis vaid ühte kindlasse kohta
- Toodetakse imetajarakkudes
- Teadustöö tulemusena varem välja valitud

Pilt pärit [https://www.123rf.com/photo\\_43539350\\_stock-vector-human-antibody-structure-illustration-with-four-types-of-monoclonal-antibodies-mouse-chimeric-human.html](https://www.123rf.com/photo_43539350_stock-vector-human-antibody-structure-illustration-with-four-types-of-monoclonal-antibodies-mouse-chimeric-human.html)

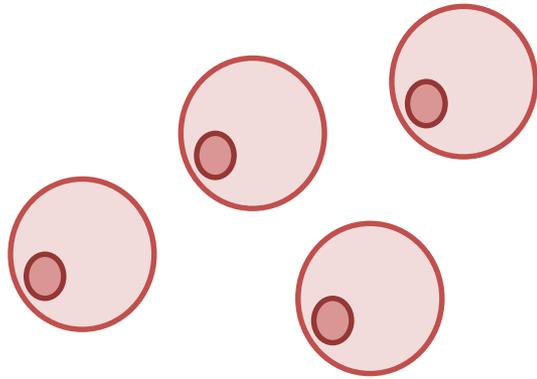
## Human antibody structure



## Types of therapeutic monoclonal antibody



# Monoklonaalse antikeha tootmine



Imetajarakud

Antikeha „valmistaja“

Piiratud paljunemisvõime

Nõudlik söötme suhtes

Nõudlik puhtuse suhtes

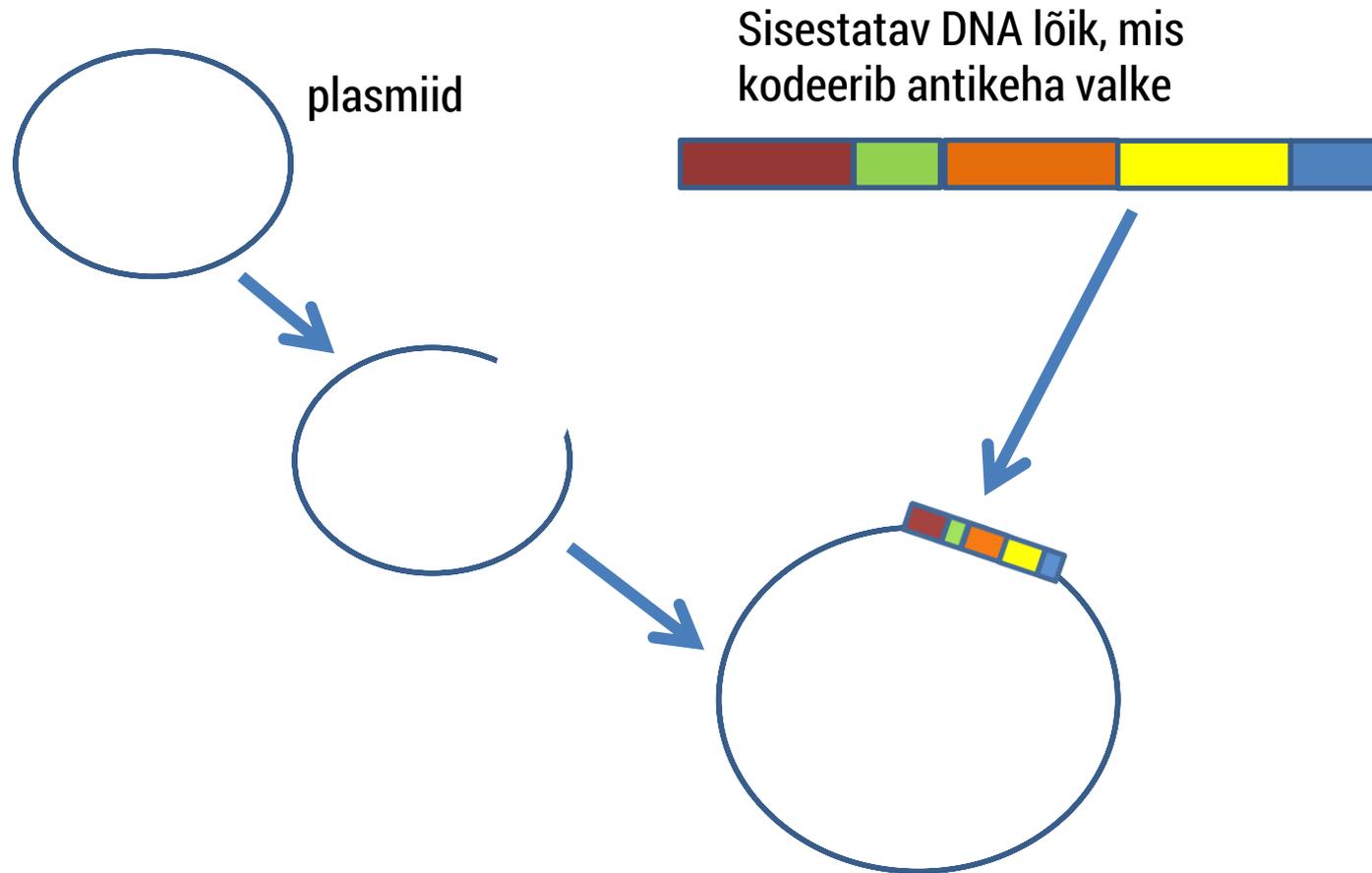
Nõudlik kasvutingimuste suhtes (temperatuur, pH jne)

Hiire kasvajalised müeloomirakud

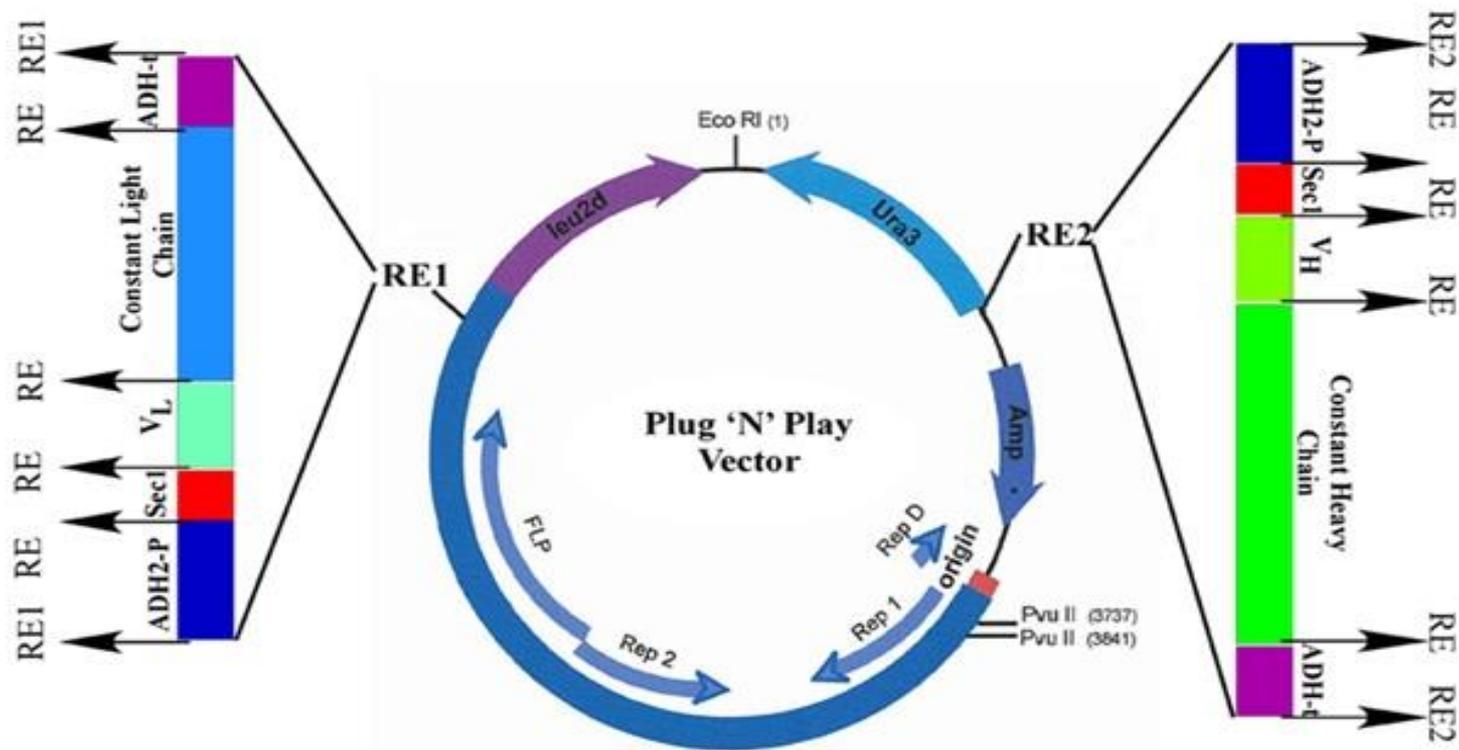
PER.C6 - saadud inimese embrüonaalsetest retinoblastidest (võrkkesta rakud)

Hiina hamstri munasarja rakud (CHO - Chinese Hamster Ovary cells)

# Ekspressioonivektori valmistamine - rekombinantse DNA tehnoloogia



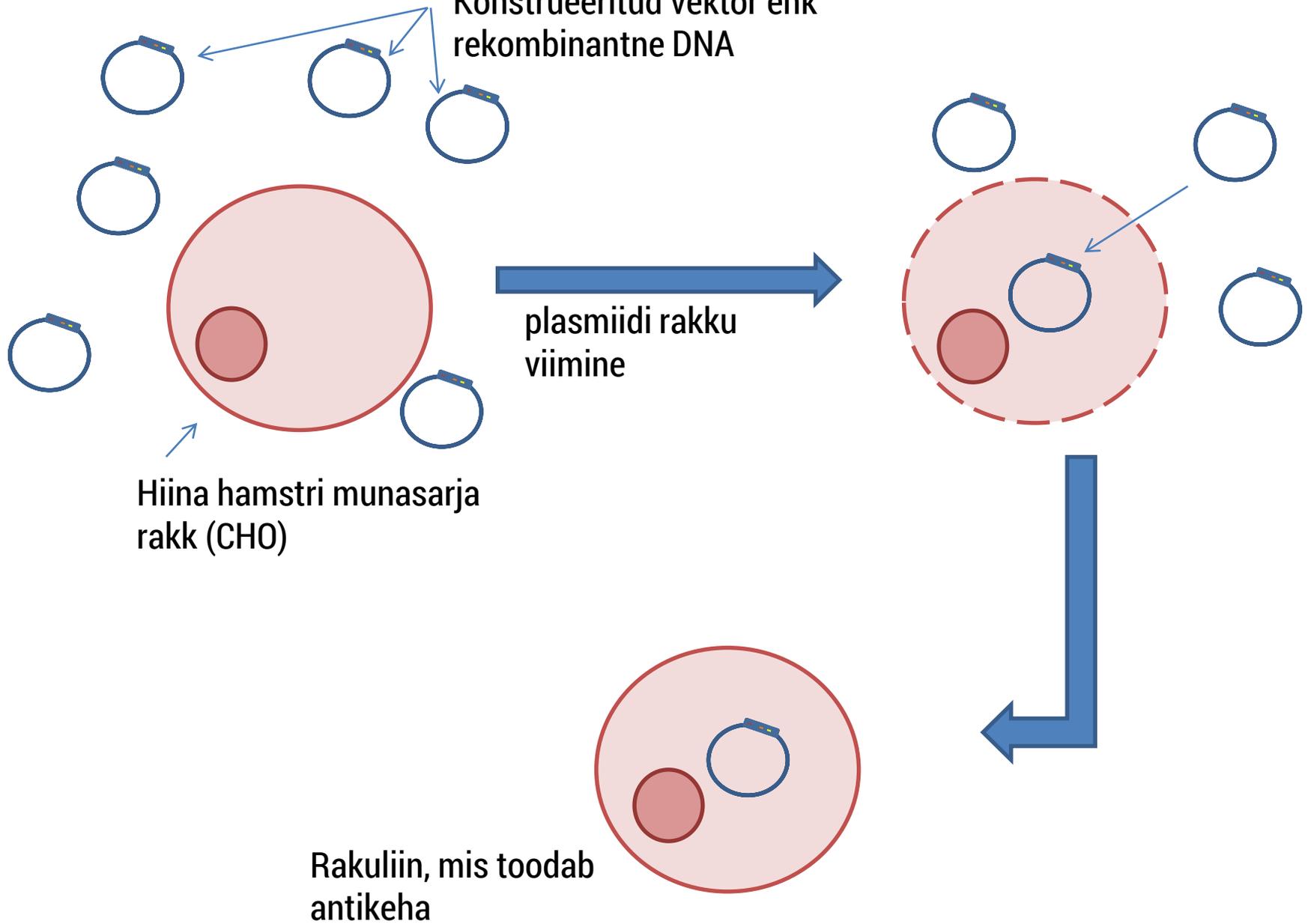
# ApoLife's Proprietary Twin Cassette Expression Vector



ADH2-P- Promoter; Sec1 – Secretory signal; ADH-t – Terminator; V<sub>H</sub> – Variable Heavy; V<sub>L</sub> – Variable Light

Pilt pärit <http://www.apolife.com/technology.asp>

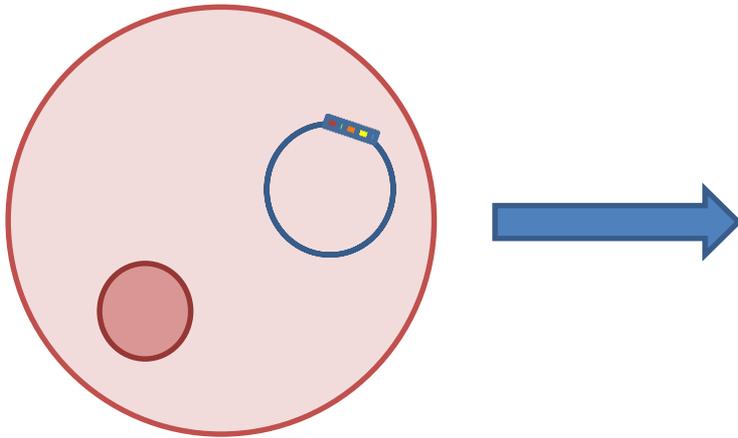
Konstrueeritud vektor ehk rekombinantne DNA



Hiina hamstri munasarja rakk (CHO)

plasmidi rakku viimine

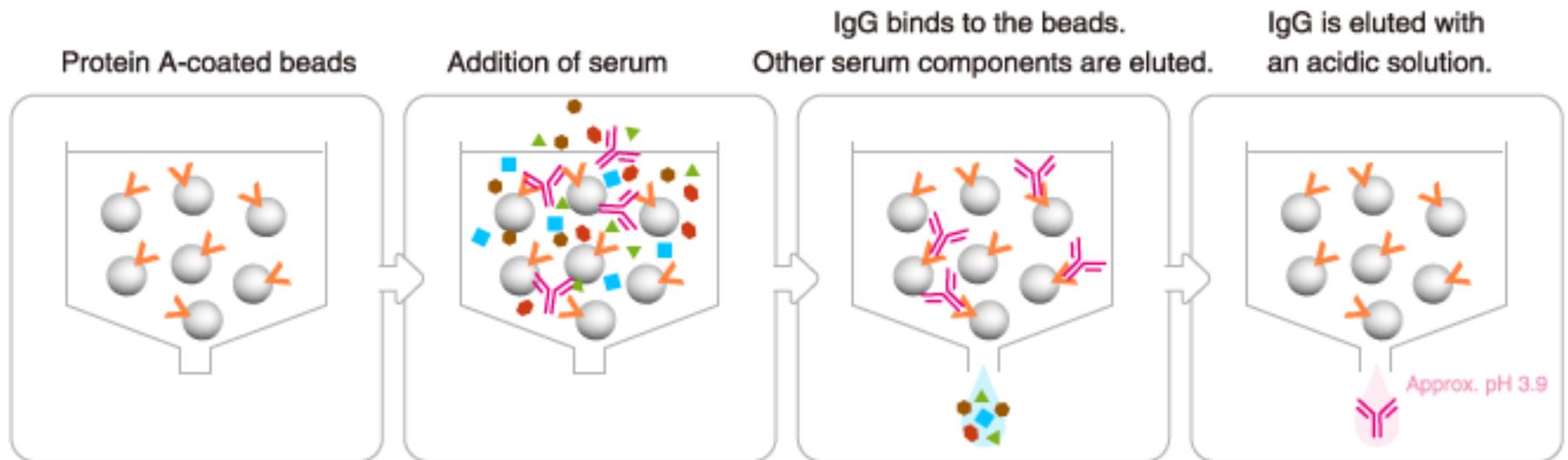
Rakuliin, mis toodab antikeha



- Pidev segamine/liigutamine.
- Kontrollitakse temperatuuri, rõhku, pH-d, CO<sub>2</sub> ja O<sub>2</sub> sisaldust söötmes.
- Väga oluline leida optimaalne söötme koostis.
- Bakteriga võrreldes aeglane kasv (pooldumine 3x tunnis /1 x ööpäevas).

# Antikehade puhastamine

## Antibody purification with Protein A



Pilt pärit <http://ruo.mbl.co.jp/bio/e/support/method/antibody-production.html>

## Monoklonaalse antikeha iseloomustamine

**Biokeemilised/füüsikalis-keemilised omadused:**

klass, kerge ahela ülesehitus, molekulmass, N- ja C- terminaalne aminohappeline järjestus, sekundaarne ja tertsiaarne struktuur

**Bioloogilised/immunoloogilised omadused:**

Antigeeni spetsiifilisus, seondumisvõime  
Tsütotoksilisus – tsütotoksilisus nt vähirakkudele,  
tsütotoksilisus organismile (kõrvaltoime)

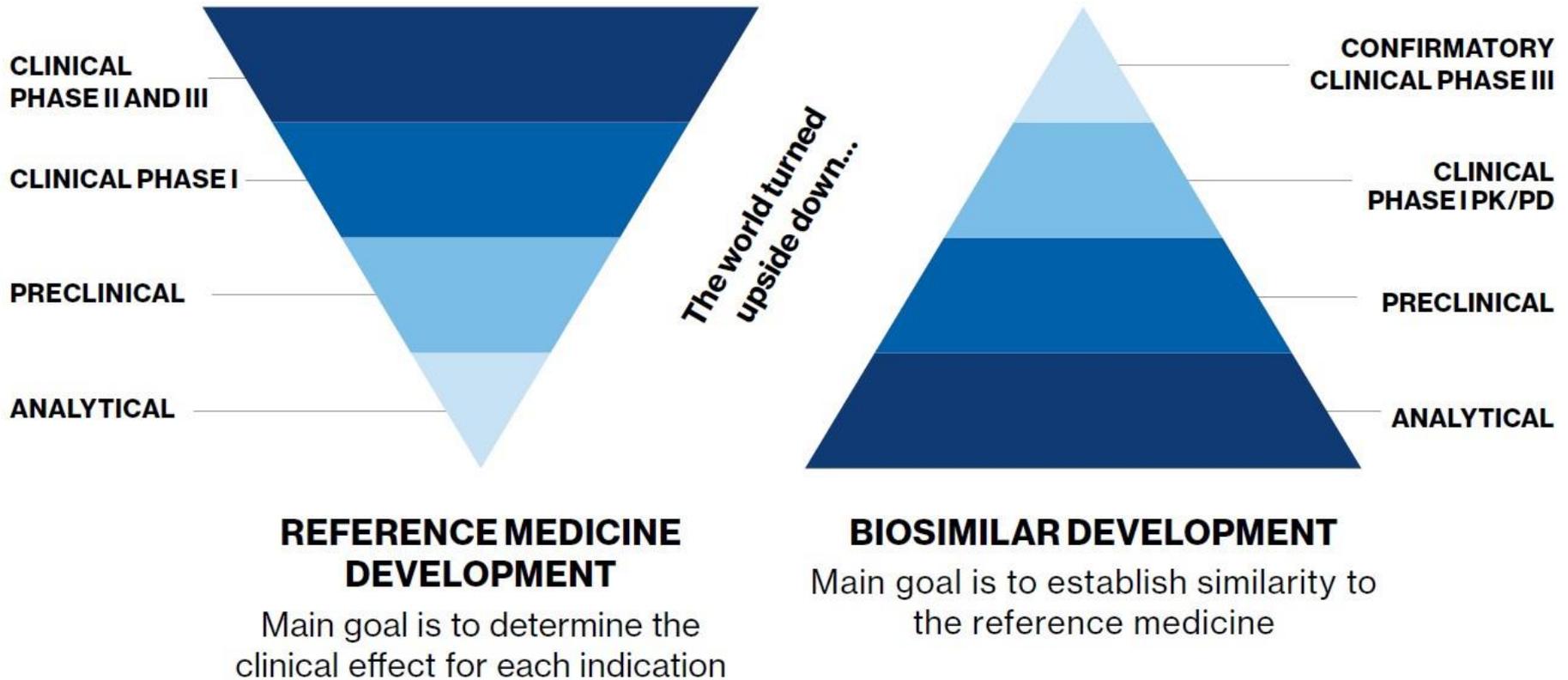
# Monoklonaalsete antikehade toimeaine nimetuse nomenklatuur

- mab** - monokloonaalne antikeha
- omab** – hiire (ka hamster jt) päritolu monokloonne antikeha, *blinatumomab*
- ximab** - kimäärne monokloonne antikeha, *infliximab*
- zumab** - humaniseeritud monokloonne antikeha, *bevacizumab*
- umab** - inimpäritolu monokloonne antikeha (teatud % valgu järjestusest on inimesest pärit), *adalimumab*

## Biosimilar – sarnane bioloogiline ravim

Ei ole identne originaalravimiga (*reference product*)  
Hoolimata samast aminohapete järjestusest valgus võivad esineda väikesed erinevused, mis on tingitud:  
tootmise keerukusest  
loomulikust varieeruvusest

Üldjuhul on lisaks vaja võrdlevaid kliinilisi efektiivsusuuringuid



## **UUDNE RAVIM** (*Advanced therapy medicinal product - ATMP*)

- **geeniteraapiline toode** (*gene therapy medicinal product*)
- **somaatilistest rakkudest pärinev toode** (*somatic cell therapy medicinal product*)
- **koetehnoloogiline toode** (*tissue engineered product*)

# Koetehnoloogiline toode

- **töödeldud** rakke või kudesid ( sh loomarakke või -kudesid) sisaldav või neist koosnev ja
- on inimkudet **taastavate, parandavate või asendavate** omadustega.

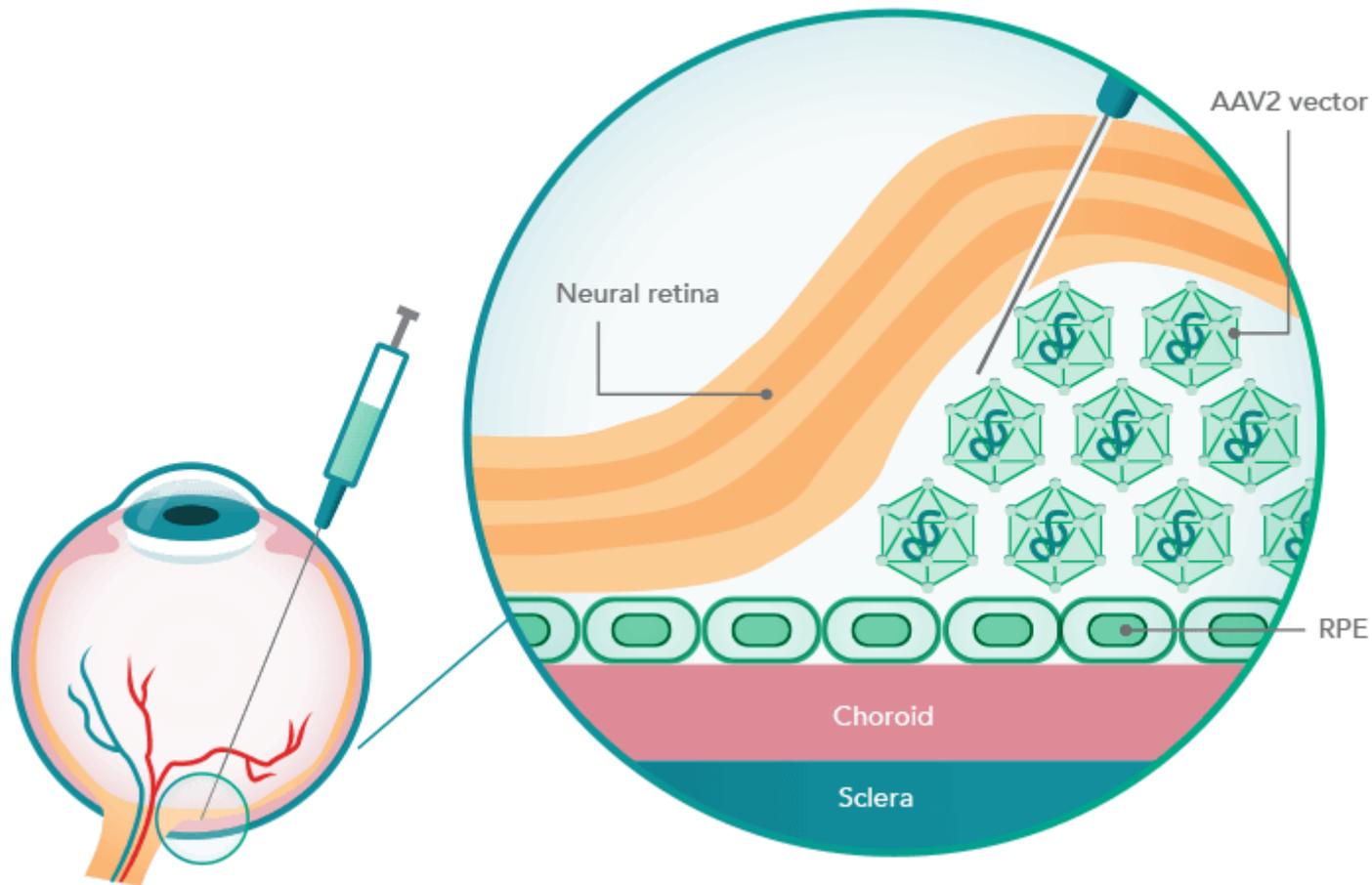
**Töödeldud** (*engineered*) tähendab seda, et:

- rakke või kudesid on taastavate, parandavate või asendavate omaduste saavutamiseks **märkimisväärselt** töödeldud

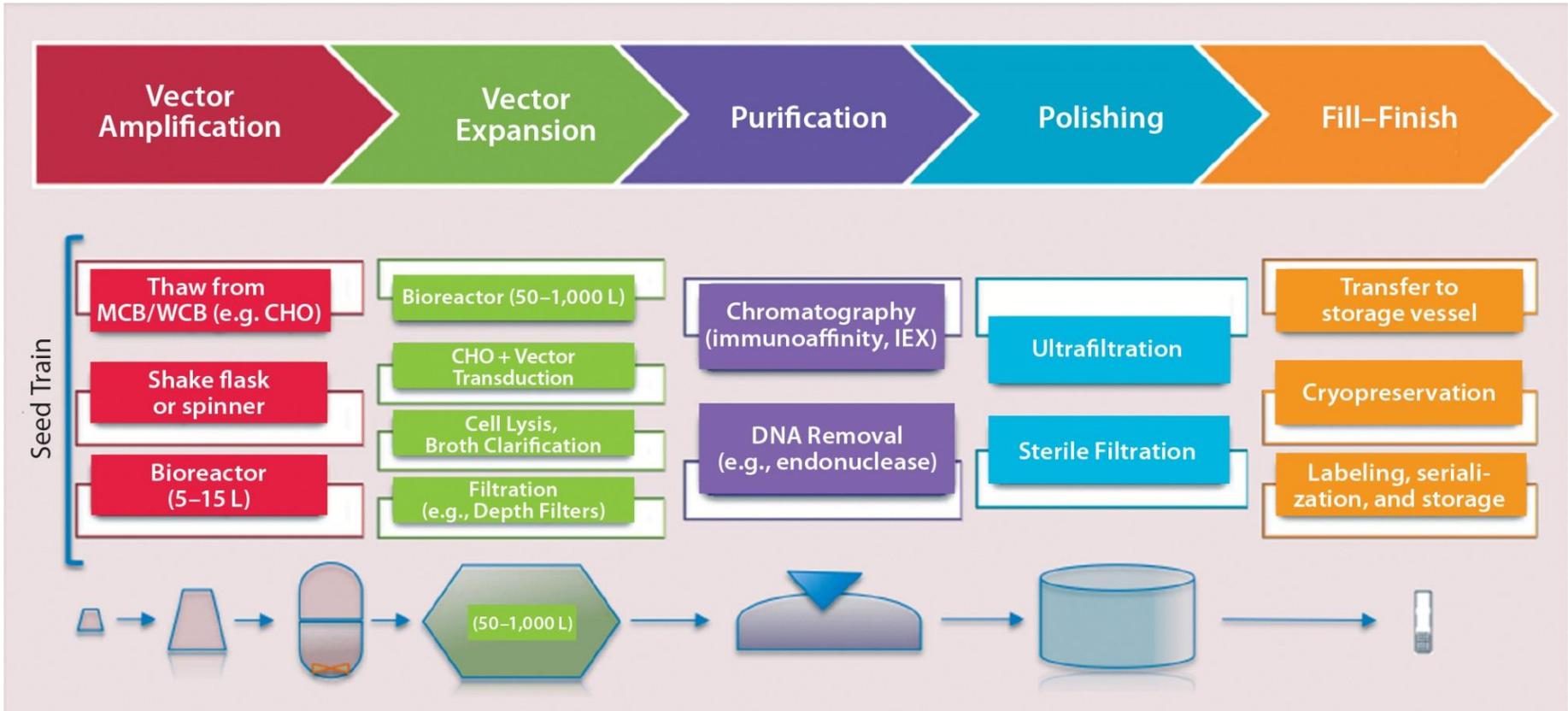
ja/või

- **Koel on retsiipiendi organismis teine ülesanne kui doonoris.**

# Geeniteraapiline ravim Luxturna – viirus, mis viib võrkkesta terve RPE65 geeni

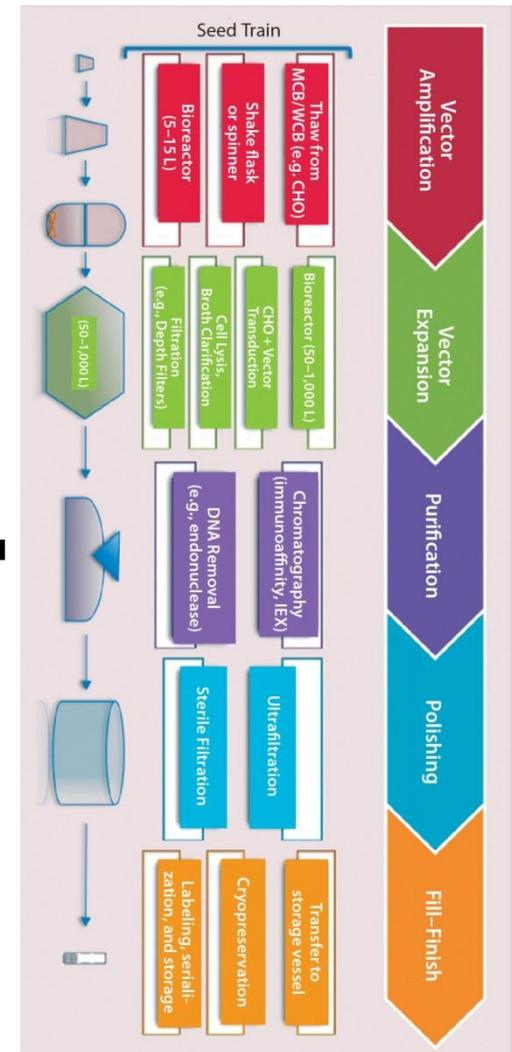
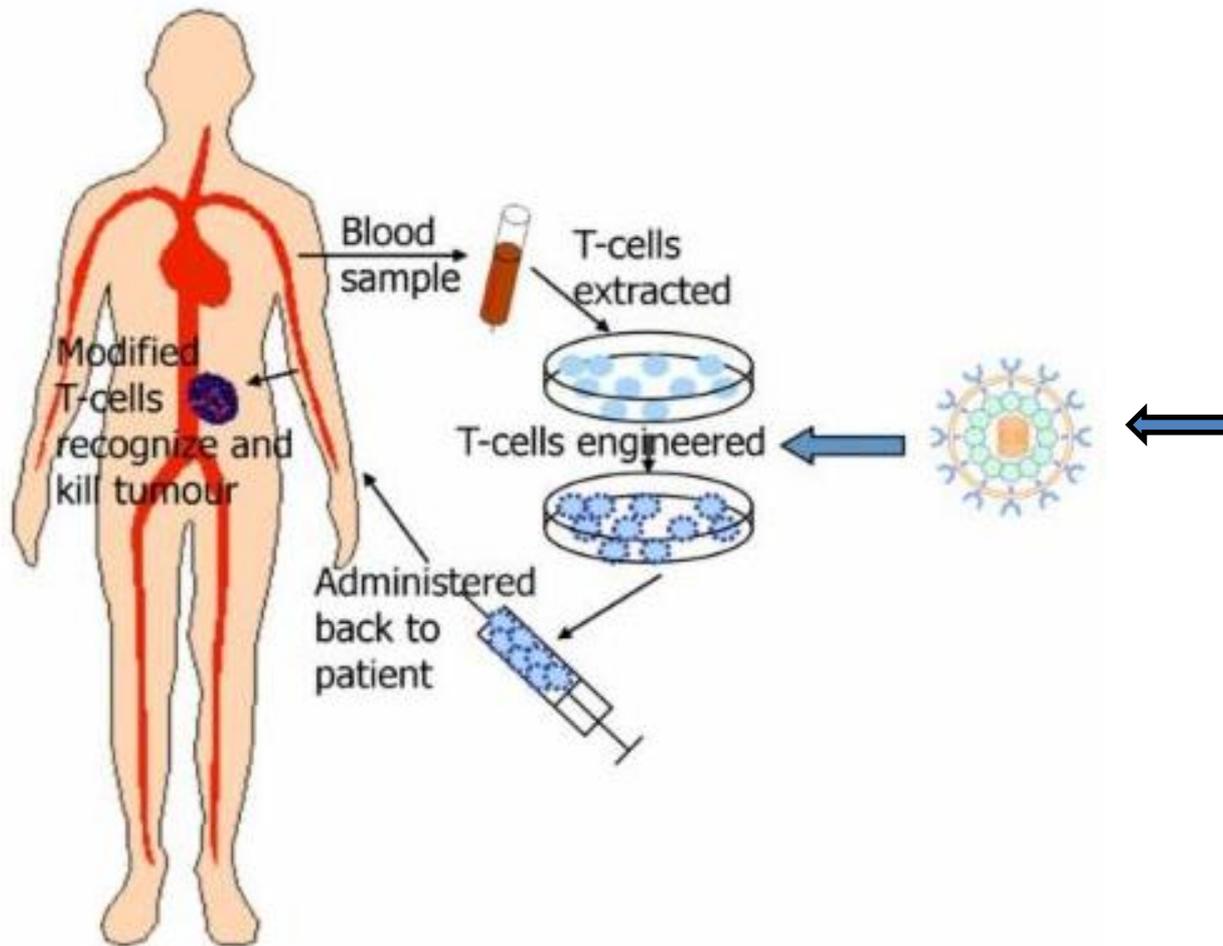


# Uudse ravimi jaoks vajaliku viirusvektori tootmine – palju etappe



<http://www.bioprocessintl.com/2016/emerging-platform-bioprocesses-for-viral-vectors-and-gene-therapies/>

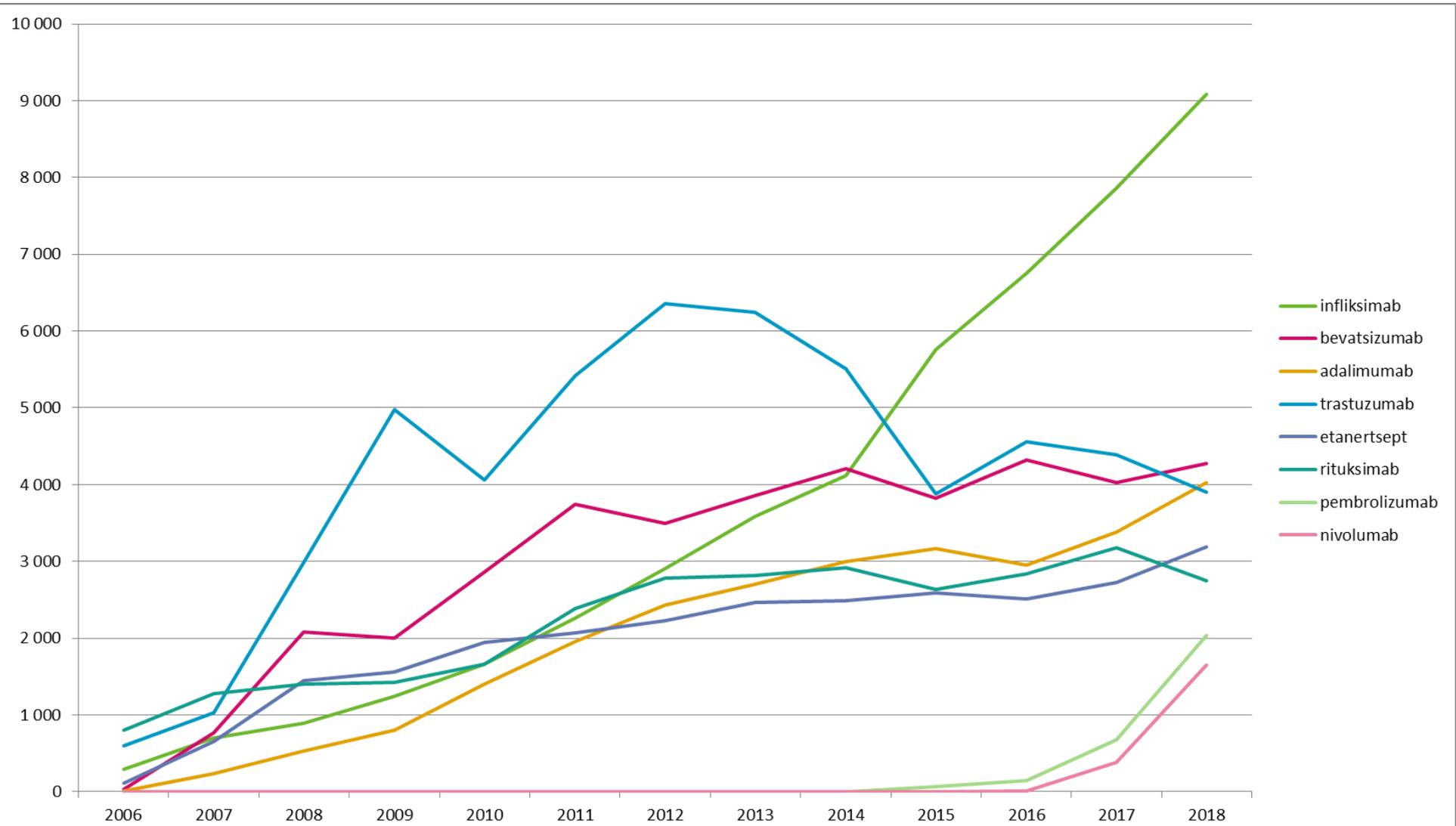
# Rakuline geeniteraapia toode (nt YESCARTA ja KYMRIAH) - veel rohkem tootmisetappe kui geeniteraapiatoote puhul



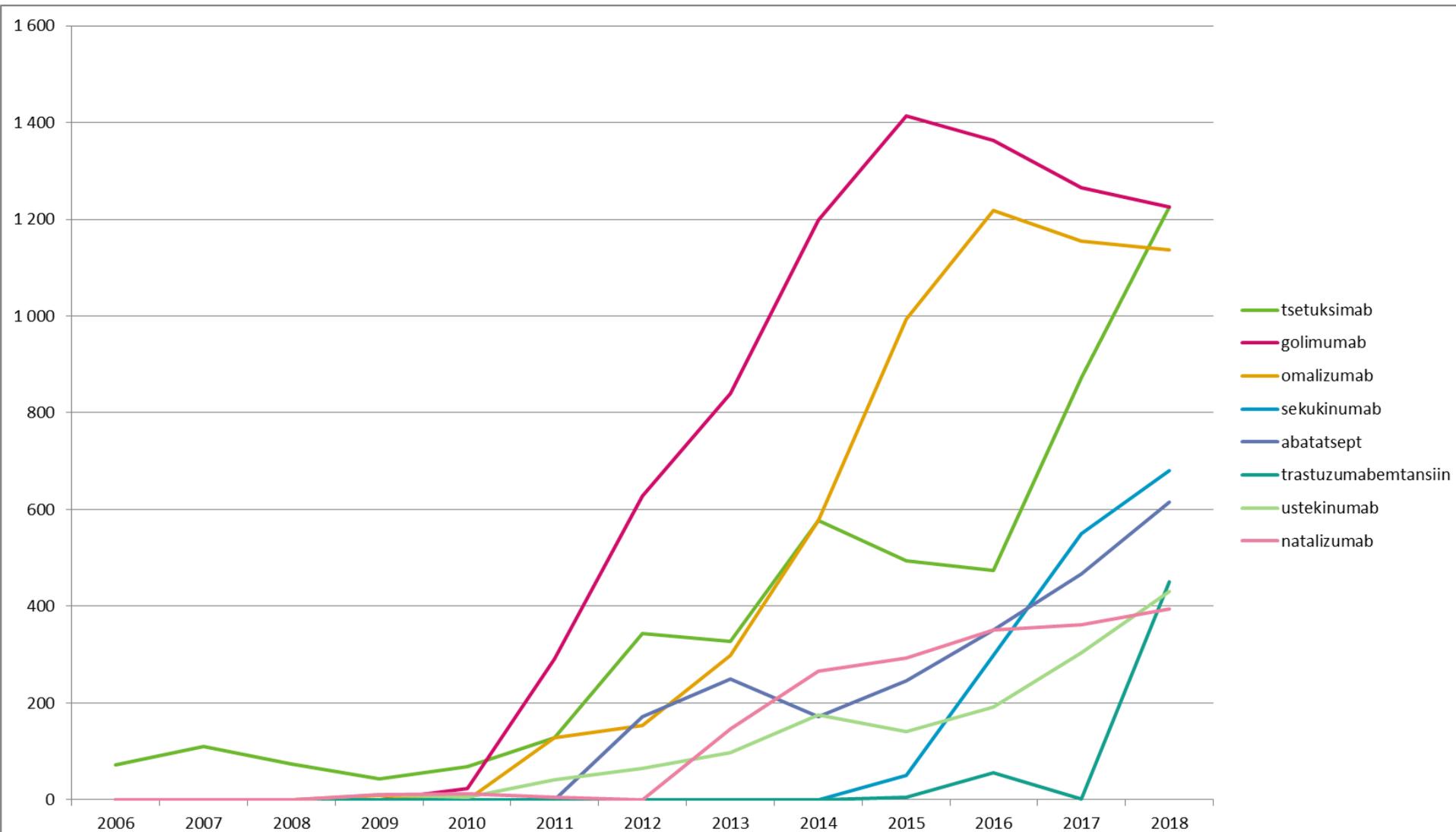
# Uudsed ravimid

- Komplekssed (viirus, rakk, viirus + rakk...)
- Eraldi nõuded tootmisruumide puhtusele ja kvaliteedikontrollile
- Sageli tegu „personaalse“ ravimiga patsiendi enda rakkudest/koest
- Kallid..
- Võimaldavad mõne seni ravimatu haiguse ravi
- Eestisse sisse toodud veel pole

# Bioloogiliste toimeainete kasutamine (müüdnud pakendid)

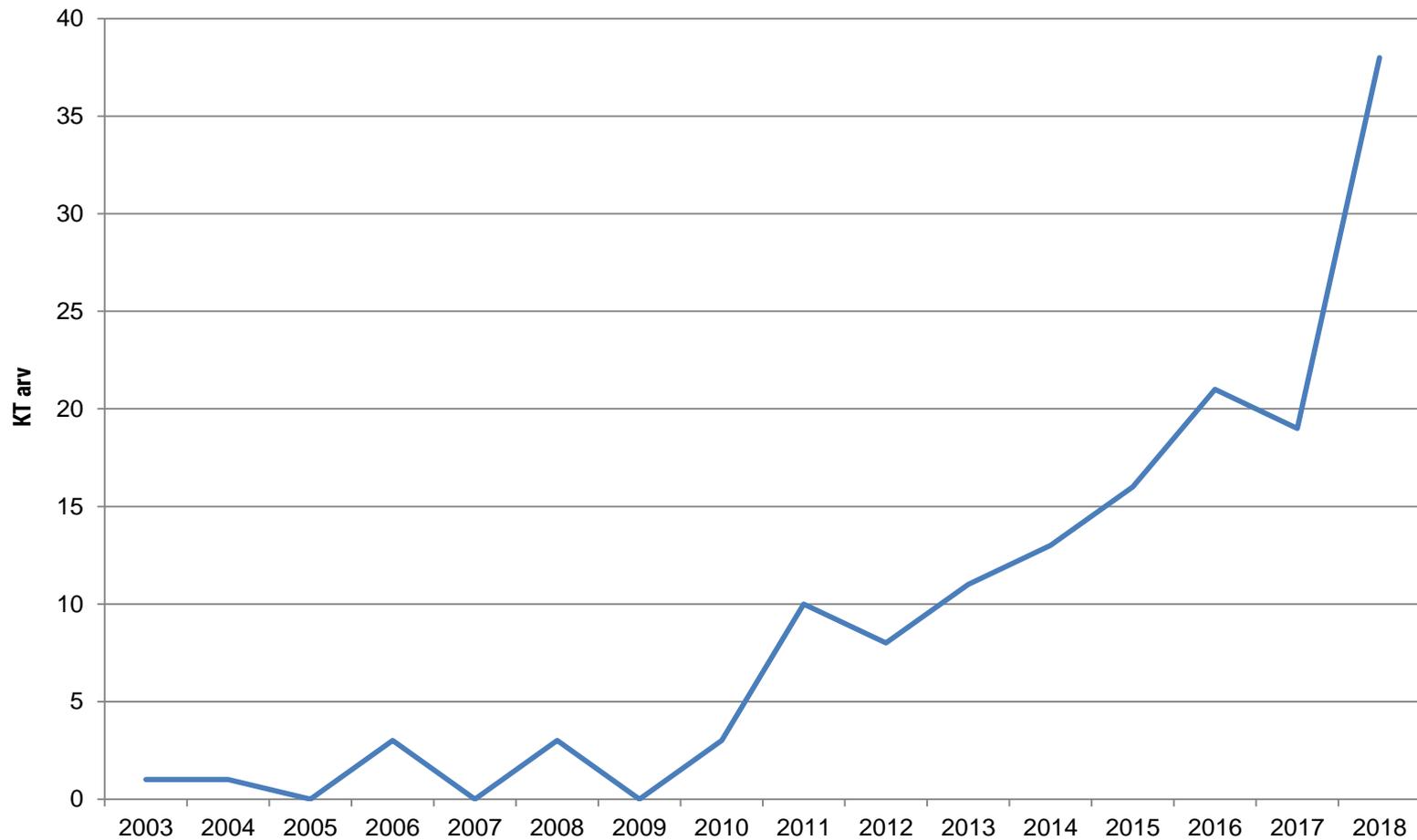


# Bioloogiliste toimeainete kasutamine (müüdnud pakendid)



Toimeaine	Originaal	Müügiluba antud	Biosimilar
Adalimumab	Humira	07.09.2003	Amgevita, Halimatoz, Imraldi, Hefiya, Hyrimoz, Cyltezo, Hulio, Solymbic
Etanertsept	Enbrel	02.02.2000	Erelzi, Benepali, Lifmior
Rituksimab	MabThera	02.06.1998	Ritemvia, Blitzima, Rituzena, Riximyo, Truxima, Rixathon
Bevacizumab	Avastin	12.01.2005	Mvasi, Zirabev
Infliksimab	Remicade	13.08.1999	Remsima, Inflectra, Flixabi, Zessly
Trastuzumab	Herceptin	28.08.2000	Ogivri, Ontruzant, Kanjinti, Trazimera, Herzuma

# Kõvaltoimetest teavitamine (kokku 150)



adalimumab	29
infliksiimab	21
rituksimab	15
bevatsizumab	14
sekukinumab	13
alemtuzumab	12
nivolumab	10
etanertsept	8
trastuzumab	7
natalizumab	5
omalizumab	5
pembrolizumab	3
okrelizumab	2
tsetuksimab	2
ustekinumab	2
benralizumab	1
golimumab	1

Tõsised	115
Mittetõsised	35

Kindel	2
Võimalik	66
Tõenäoline	24
Ei ole seotud	12
Pole võimalik hinnata	10
Ebatõenäoline	1
Teatis tühistatud	0



RAVIMIAMET



Uudised KKK Viited Sisukaart

Search bar

Registrid

- Humaanravimite register
- Veterinaarravimite register
- Tegevuslubade register
- Ravimiregister
- Euroopa Liidus tsentraliseeritud registreeritud ravimid
- EL kliiniliste uuringute register

Teatised

- Teata kõrvaltoimest**
- Taotlus toote määratlemiseks
- Teade puudusest ravimikäitleja tegevuses
- Teade ravimi kvaliteediprobleemist või vales ravimiinfost või võltsingukahtlusest
- Vere- ja biovalvsuse teatised ja aruanded

**Uudised**

Ravimiohutus	Tarneraskused
<p>Teade ravimite turustamise lõpetamisest 12.02.2019</p> <p>Müügiloa hoidjate Zentiva k.s. ja Sandoz Pharmaceuticals d.d. ravimite tameraskused 11.02.2019</p> <p>Ravimite Signifor 40 mg, Dalacin 100 mg ja Varilrix tameraskused 08.02.2019</p>	<p>Ravimi Trental turustamine lõpetatakse 08.02.2019</p> <p>Ravimiamet võtab tööle labori spetsialisti 07.02.2019</p> <p>09.02.2019 jõustuvad ravimiseaduse alusel kehtestatud määruste muudatused 07.02.2019</p> <p>Jaauaris ja veebruaris 2019 antud uued humaanravimite müügiloa ja müügilubade uuendamised 06.02.2019</p> <p>Juhendid ja teave turvaelementide rakendamiseks 04.02.2019</p> <p>Meeldetuletus müügiloa hoidjatele/ravimitehoidjatele seoses turvaelementide nõuetega 01.02.2019</p>

**Arhiiv**

**OTSI RAVIMIT** >

**OTSI APTEEKI** >

**LIITU UUDISKIRJAGA** >

**KLIENDIPORTAAL** >

**TAGASISIDE** >





RAVIMIAMET

# Aitäh!

Triin Suvi

[triin.suvi@ravimiamet.ee](mailto:triin.suvi@ravimiamet.ee)