

# Bioloogilised ravimid kardioloogias

Alar Irs

TÜ Kliinikum, Ravimiamet



RAVIMIAMET

# Üldist

- „Bioloogilised ravimid“ on lihtsalt teatud tootmistehnoloogiaid kasutades valmistatud preparaadid, mitte mingi omaette raviviis.
- Kui neid hästi teha, on nad sageli sihtmärgi suhtes spetsiifilisemad kui väikemolekulaarsed ühendid, ent neilgi on õnnestunud ohutuse poolt ebameeldivalt üllatada.
- Suur osa neist ründab mõnd sihtmärki immuunsüsteemis – tihti on toimeid loomudelites liikidevaheliste erinevuste tõttu raske ette näha.

## THE PRESENT AND FUTURE

### STATE-OF-THE-ART REVIEW

# Cardiovascular Drug Development

## Is it Dead or Just Hibernating?



Christopher B. Fordyce, MD, MSc,\* Matthew T. Roe, MD, MHS,\* Tariq Ahmad, MD, MPH,\* Peter Libby, MD,† Jeffrey S. Borer, MD,‡ William R. Hiatt, MD,§ Michael R. Bristow, MD, PhD,§ Milton Packer, MD,|| Scott M. Wasserman, MD,¶ Ned Braunstein, MD,# Bertram Pitt, MD,\*\* David L. DeMets, PhD,†† Katharine Cooper-Arnold, MPH,‡‡ Paul W. Armstrong, MD,§§ Scott D. Berkowitz, MD,||| Rob Scott, MD,|| Jayne Prats, PhD,¶¶ Zorina S. Galis, PhD,‡‡ Norman Stockbridge, MD, PhD,## Eric D. Peterson, MD, MPH,\* Robert M. Califf, MD\*

### ABSTRACT

Despite the global burden of cardiovascular disease, investment in cardiovascular drug development has stagnated over the past 2 decades, with relative underinvestment compared with other therapeutic areas. The reasons for this trend are multifactorial, but of primary concern is the high cost of conducting cardiovascular outcome trials in the current regulatory environment that demands a direct assessment of risks and benefits, using clinically-evident cardiovascular end-points. To work toward consensus on improving the environment for cardiovascular drug development, stakeholders from academia, industry, regulatory bodies, and government agencies convened for a think tank meeting in July 2014 in Washington, DC. This paper summarizes the proceedings of the meeting and aims to delineate the current adverse trends

Kardioloogiline  
farmakoterapia on  
omaenda edu ohver

# Südameravimite arendus kidub

- Südame-veresoonkonna peamised haigused on väga levinud ja nende tükeldamine (n-ö personaalmeditsiin) pole seni suurt vilja kandnud – sellest iga uue ravi massiivne eelarvemõju
- SVH ümber puudub mütolooogia, sageli peetakse oma elustiili tulemuseks - vrd vähktõbi
- Kasutuselolevate ravimite tõenduspõhisus on kõrge ja nii ka lävi uutele – erineb paljudest valdkondadest

## Cancer



**Alunbrig**  
 Apealea  
**Braftovi**  
 Carmustine Obvius  
**Erlada**  
 Gefitinib Mylan  
**Imfinzi**  
 Karginti  
**Kymriah** ●●●●  
 Lenalidomide Accord  
**Mektovi**  
**Nerlynx**  
 Ogivri  
 Pelgraz  
 Pemetrexed Kirka  
**Poteligo** ●  
**Rubraca** ●●  
 Trazimera  
 Udenyca  
**Verzenio**  
 Vyxeos ●  
**Yescarta** ●●●●  
 Zirabev

## Infections



Alipivab  
 Biktarvy  
**Delstrigo**  
 Fulphia  
 Juluca  
 Palmeg  
**Pifeltro**  
 Tubamycin PARI  
 Vabomere  
 Xerava  
 Zilexteno

## Neurology



Aimo Vig  
 Buvidal  
 Dzuveo  
**Engality**  
 Kigabeq  
 Namusda ●  
**Onpattro** ●●  
 Rxulti  
 Skenyo  
**Tegsedi** ●●

## Haematology/ Haemostaseology



**Besremi** ●  
**Cablivi** ●  
 Deferiprone Lipomed  
**Hemlibra** ●  
**Jivi** ●  
**Lusutrombopag Shionogi**  
**Mylotarg** ●  
 Trecondi ●  
 Veyvendi ●

## Immunology/ Rheumatology/ Transplantation



Duzallo  
 Halimatoz  
 Hefiya  
 Hulo  
 Hyrimoz  
**Ilumetri**  
 Zesdy

## Endocrinology



**Lanzede** ●●  
**Macimorelin Aeterna Zentaris**  
**Mepsevii** ●●  
**Myalepta** ●●  
 Ntyr  
 Semglee

## Metabolism



Amglidia ●  
 Miglustat Dipharm  
**Segluromet**  
**Steglatro**  
**Steglujan**

## Pneumology/ Allergology



Bevespi Aerosphere  
 Riarity  
**Symkevi** ●  
**Takhzyro** ●●  
 Trydonis

## Vaccines



**Dengvaxia**  
 Flucelvax Tetra  
**Shingrix**

## Ophthalmology



**Luxturna** ●●

## Cardiovascular



Prasugrel Mylan

## Reproductive medicine



Ulipristal Acetate Richter

## Hepatology/ Gastroenterology



**Rizmoic**

## Uro-nephrology



Silodosin Recordati



RAVIMIAMET

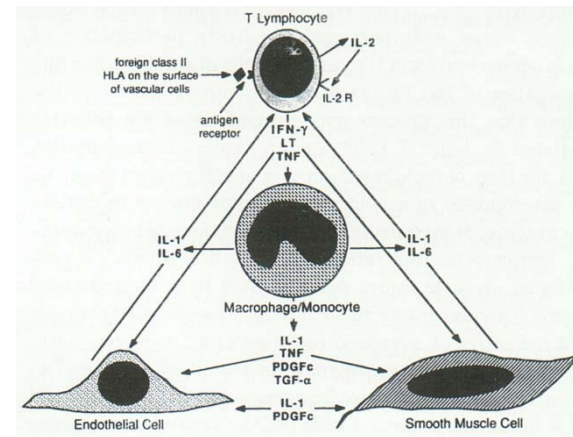
# Mõned kardioloogias kasutusel/uuritud bioloogilised ravimid

- Trombotsüütide integriini glükoproteiin IIb/IIIa retseptori vastane kimäärne Fab abtsiksimab
- Lamba Fab digoksiini sidumiseks
- Transplantoloogias kasutatav kimäärne monoklonne CD25 antikeha basiliksimab
- PCSK9 monokloonsed antikehad evolokumab, alirokumab
- IL-1 $\beta$  monokloonne antikeha kanakinumab

# Aterosklerootilise vaskuaarse kahjustuse 2 (seotud) patogeneesisihüpoteesi

- „Kolesteroooliladestus-tõbi“ ja veresoone seina remodeleerumine sellest

- Põletik



*Libby P Transplant Proc 1989;21(4):3677–3684*

This drawing (made with the original MacPaint application by the author) presents an early depiction of the crosstalk between inflammatory cells and intrinsic factor wall cells mediated by cytokines.

# Katmata vajadus hüperkolesteroleemia ravis/SVH ennetuses

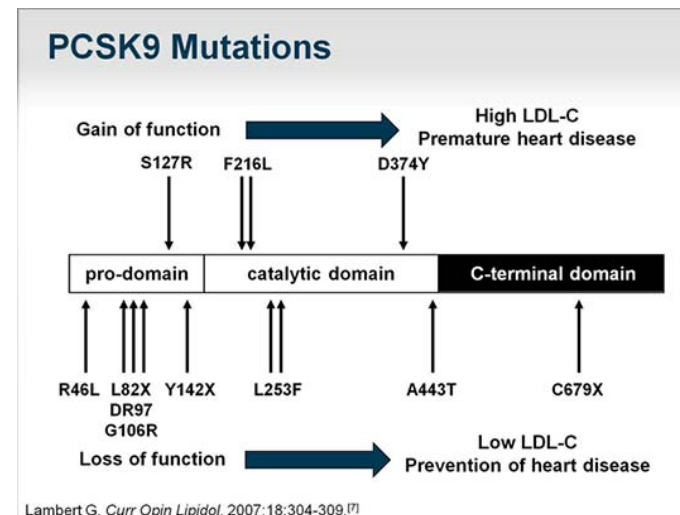
- Maksimaalset talutavat statiiniannust (+esetimiibi) saavate patsientide „residuaalrisk“ – aluseks LDL või põletik
- Patsiendid, kes „ei talu“ statiini

Kuidas  
uusi  
ravimeid  
kliiniliselt  
uurida?

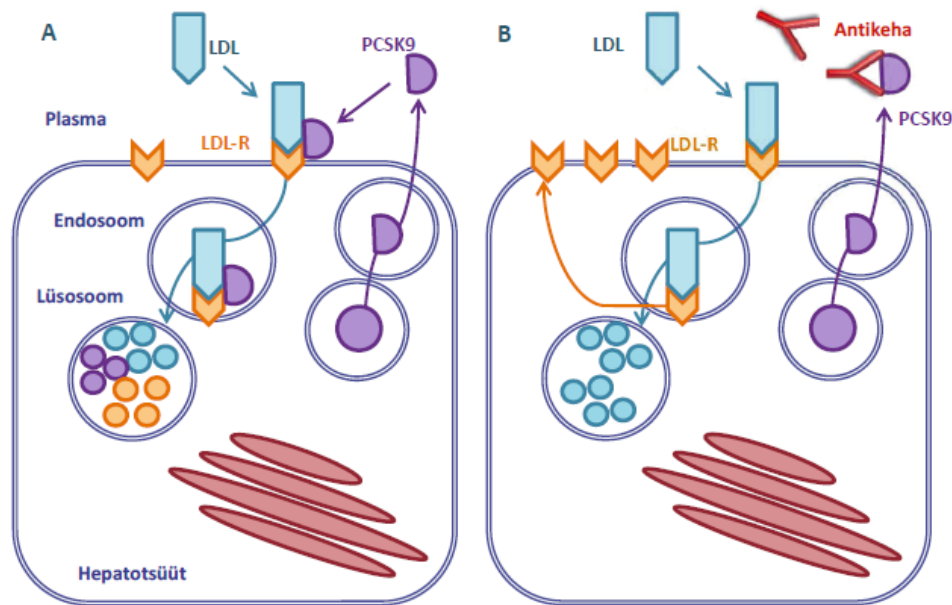


# PCSK9 geeni mutatsioonid

- Perekondliku hüperkolesteroleemia geneetika (95%)
  - LDL-R, 19p13 (90%)
  - apoB, 2p24-p23
  - PCSK9, 1p32.3 (2%)
- Madal LDL ja SVH risk
  - PCSK9 sünteesi või funktsiooni vähendavad mutatsioonid



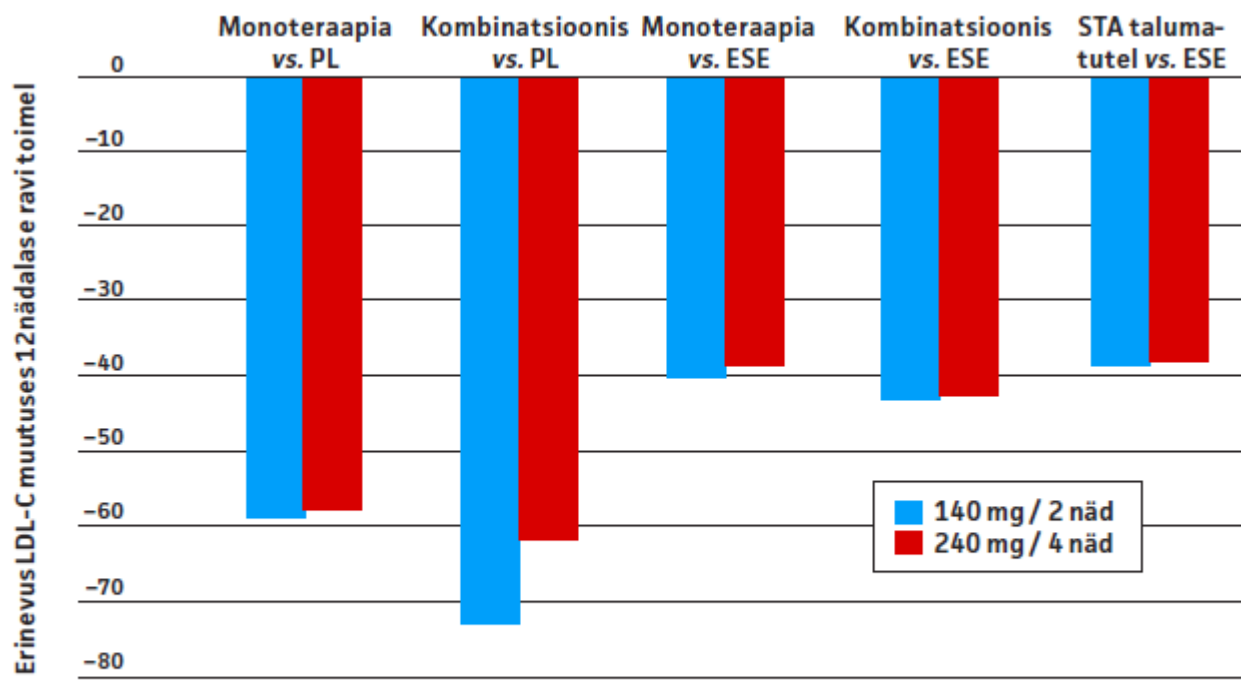
# PCSK9 antikehade toime



Joonis 2. PCSK9 antikehade toimemehhanism. A. Sünteeditud PCSK9 läbib autokatalüüsi ja sekreteeritakse. LDL, LDLi retseptor (LDL-R) ning PCSK9 moodustavad kompleksi, mis internaliseeritakse endotsütoosi teel ning PCSK9 signaali tulemusena lagundatakse kõik kompleksi komponendid lüsoosoomis. B. Antikehad seovad sekreteeritud PCSK9, endosoomist vabanev LDLi retseptor taaskasutatakse, LDLi sidumine plasmast intensiivistub.

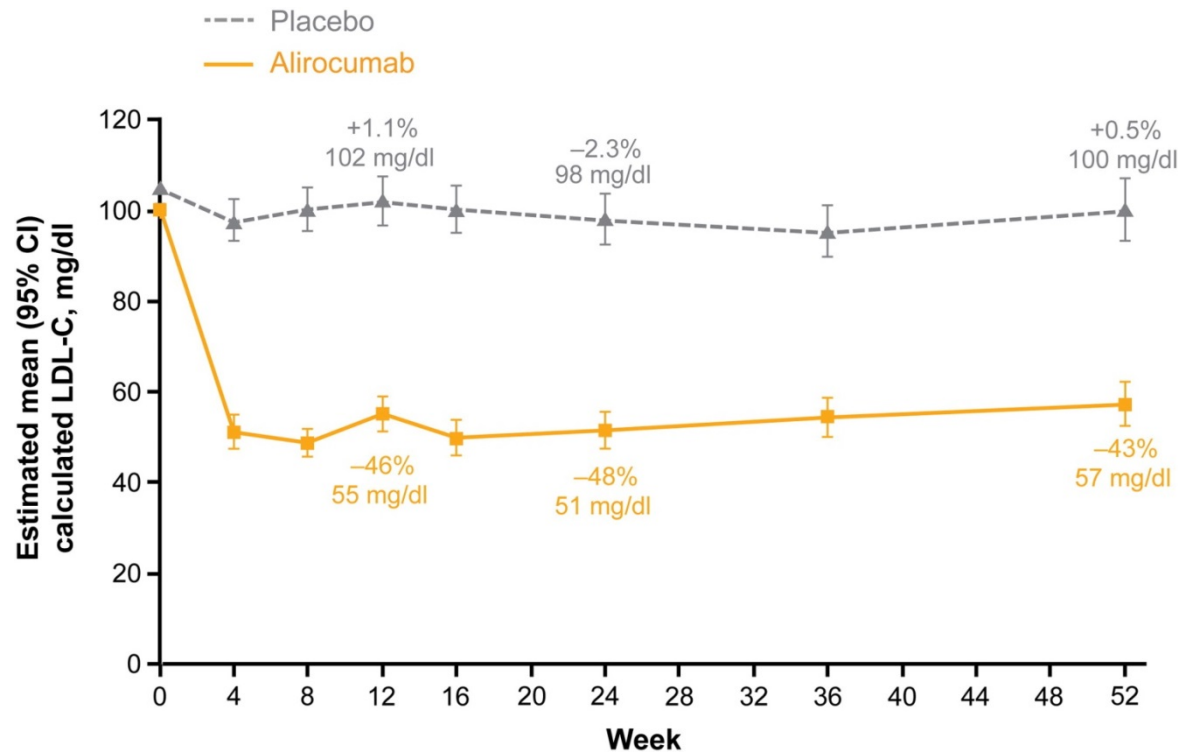
Eesti Arst 2015; 94(9):567–570

# PCSK9 mAB toime (LDL muutus)



Joonis 3. 12nädalase evolokumabravi toime LDL-kolesteroolele võrreldes platseebo (PL) ja esetimiibiga (ESE) monoteraapias ja kombinatsioonis (nii antikeha kui ka võrdlusravim on lisatud HMG-CoA reduktaasi inhibiitorile) (9). Eesti Arst 2015; 94(9):567–570

# PCSK9 mAB toime (LDL muutus)



*American Heart Journal* 2015 169, 906-915.e13DOI: (10.1016/j.ahj.2015.03.004)

# PCSK9 mAB toime (LDL muutus)

## Statins

### Approximate LDL-C-Lowering Efficacy

| Statin                      | Dosage, mg/d |       |       |       |       |
|-----------------------------|--------------|-------|-------|-------|-------|
| Rosuvastatin <sup>a</sup>   | 40           | 20    | 10*   | 5     |       |
| Atorvastatin <sup>b,c</sup> | 80           | 40    | 20    | 10*   |       |
| Simvastatin <sup>b,c</sup>  |              | †     | 40    | 20*   | 10    |
| Pitavastatin <sup>d</sup>   |              |       | 4     | 2*    | 1     |
| Lovastatin <sup>b,c</sup>   |              |       | 80    | 40*   | 20    |
| Pravastatin <sup>b,c</sup>  |              |       |       | 80    | 40*   |
| Fluvastatin <sup>b,c</sup>  |              |       |       | 80*   | 40    |
| Approximate<br>↓LDL-C, %    | 51-55        | 46-52 | 39-47 | 35-42 | 28-34 |

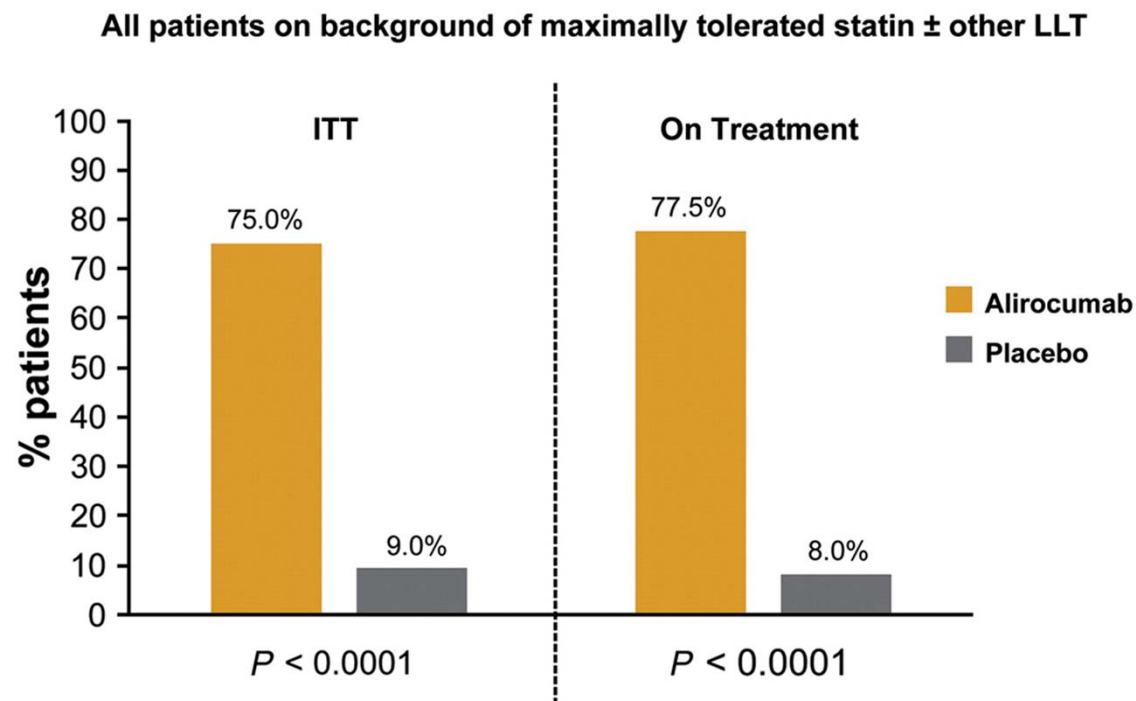
\*Most commonly used dose in the United States.

†Limited use use: increased risk of myopathy.

a. Crestor® PI, 2012<sup>[1]</sup>; b. Roberts WC. *Am J Cardiol.* 1997;80:106-107<sup>[2]</sup>; c. Stein E, et al. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 1997;2:7-16<sup>[3]</sup>; d. Pravachol® PI, 2012.<sup>[4]</sup>

Medscape

# PCSK9 mAB toime (LDL eesmärgi saavutajad)



*American Heart Journal* 2015 169, 906-915.e13DOI: (10.1016/j.ahj.2015.03.004)

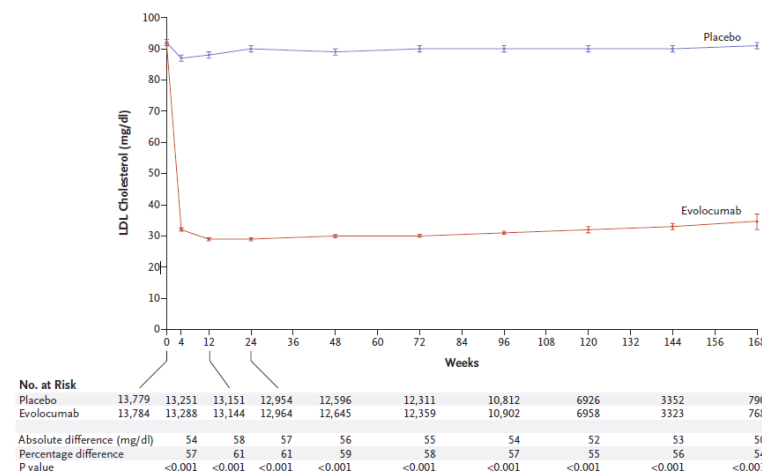
## 10 159 pts meta-analüüs - PCSK9 inhibiitorite mõju kliinilistele tulemusnäitajatele

| Outcome             | OR (95% CI)      | P     | $I^2$ | N      | Events PCSK9 group (%) | Events control group (%) |
|---------------------|------------------|-------|-------|--------|------------------------|--------------------------|
| All-cause mortality | 0.45 (0.23-0.86) | 0.015 | 0%    | 10,159 | 19 (0.3%)              | 21 (0.5%)                |
| CVD Mortality       | 0.50 (0.23-1.10) | 0.084 | 0%    | 10,159 | 12 (0.2%)              | 13 (0.3%)                |
| MI                  | 0.49 (0.26-0.93) | 0.030 | 0%    | 5,195  | 19 (0.6%)              | 19 (1.0%)                |
| Stroke              | 1.97 (0.69-5.65) | 0.206 | 0%    | 4,683  | 14 (0.5%)              | 3 (0.2%)                 |
| Unstable angina     | 0.61 (0.06-6.14) | 0.676 | 0%    | 3,894  | 1 (0.05%)              | 1 (0.08%)                |

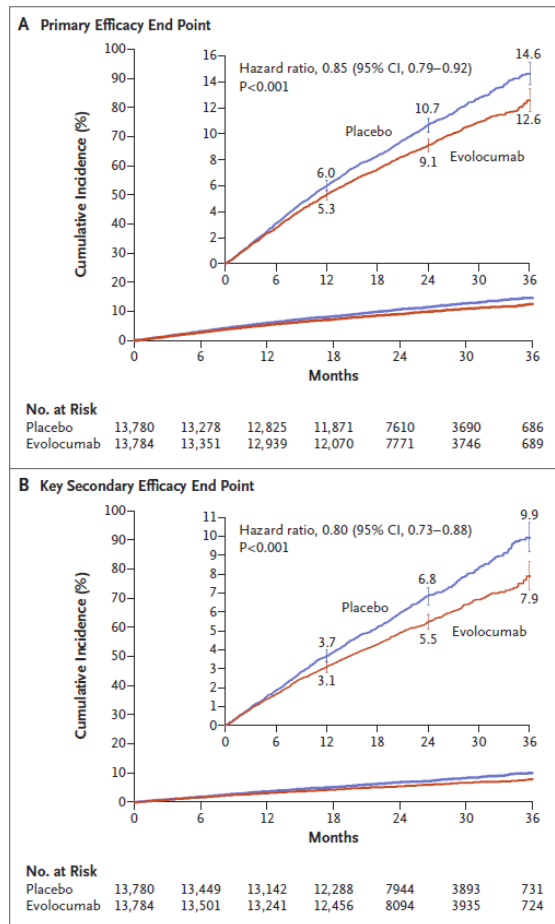
Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015.

Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med.* 2015;13:123.

## VOL. 376 NO. 18







N Engl J Med 2017;376:1713-22.

- 48. nädalal oli LDL-C vähenemine platseeboga võrreldes 59%
- Esmane tulemusnäitaja:
  - 11,3% platseeborühmas
  - 9,8% evolokumabiga
- Müokardiinfarkti, insulti ja kardiovaskulaarsurma esines kokku
  - 7,4% platseeborühmas
  - 5,9% evolokumabiga
- Toimet nähti ka kõige madalamate algsete LDL väärtustega patsientide rühmas
- Kõrvaltoimete sageduses olulist erinevust platseebost ei nähtud

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

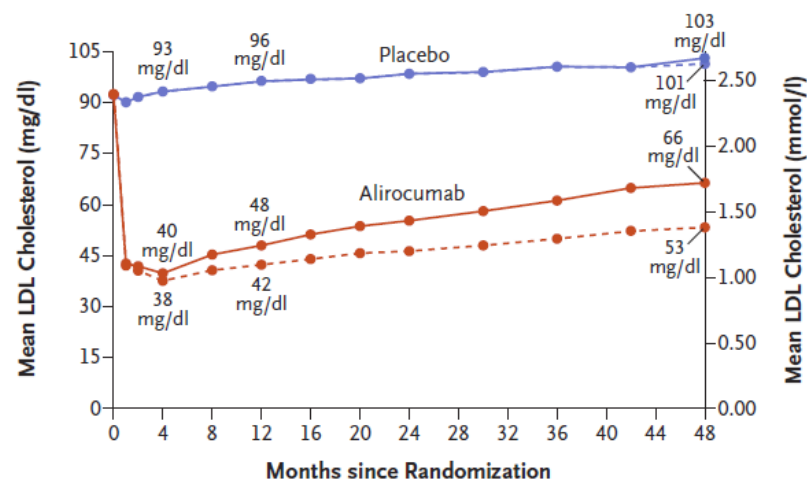
NOVEMBER 29, 2018

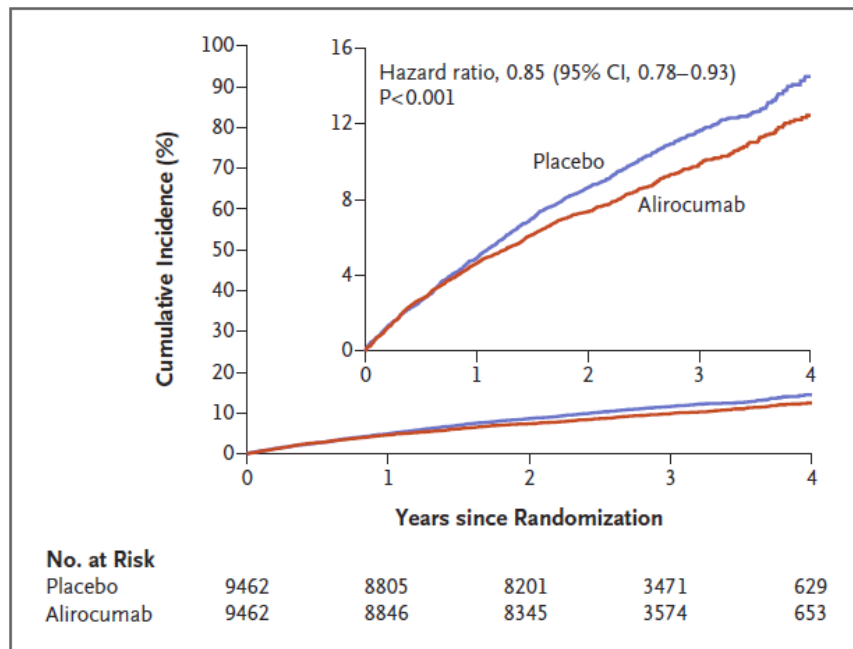
VOL. 379 NO. 22

## Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome

G.G. Schwartz, P.G. Steg, M. Szarek, D.L. Bhatt, V.A. Bittner, R. Diaz, J.M. Edelberg, S.G. Goodman, C. Hanotin, R.A. Harrington, J.W. Jukema, G. Lecorps, K.W. Mahaffey, A. Moryusef, R. Pordy, K. Quintero, M.T. Roe, W.J. Sasiela, J.-F. Tamby, P. Tricoci, H.D. White, and A.M. Zeiher, for the ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators\*

- Randomiseeritud topeltipime uuring 18 927 hiljutise ägeda koronaarsündroomiga patsiendil, kellel statiinraviga LDL 1,8 mmol/l või rohkem
- Alirocumab 75 mg/2 näd või platseebo
- LDL eesmärk 0,6-1,3 mmol/l
- Liittulemusnäitaja: MI, koronaarsurm, insult, insuldisurm, ebastabiilse stenokardia hospitaliseerimine





N Engl J Med 2018;379:2097-107.

- 2,8 aastase jälgimisaja mediaani juures esines esmane tulemusnäitaja
  - 11,1% platseeborühmas
  - 9,5% alirokumabiga
- Surmade kogusagedus oli
  - 4,1% platseeborühmas
  - 3,5% alirokumabiga
- Absoluutse riski vähenemine oli suurem patsientidel, kel algne LDL > 2,6 mmol/l
- Kõrvaltoimete sageduses olulist erinevust platseebost ei nähtud, süstekohareaktsioone oli ravimiga rohkem (3,8 vs 2,1%)

# Eestis

Haigekassa võtab PCSK9 inhibiitori eest tasu maksmise kohustuse üle kroonilise perekondliku hüperkolesteroleemia raviks patsiendil järgmiste tingimuste koosesinemise korral:

- patsiendi eelnev ravi maksimaalselt talutavas annuses statiini ning esetimiibiga on osutunud ebapiisavaks või on olnud need ravimid vastunäidustatud;
- patsiendi LDL-C tase ületab 200 mg/dL (5,2 mmol/L);
- patsiendil on dokumenteeritud ateroskleroos;
- teenust osutatakse haiglate loetelus nimetatud piirkondlikus haiglas otsuse alusel, mille on teinud vähemalt kaheliikmeline ekspertkomisjon, kuhu kuuluvad kardioloogid kahest erinevast piirkondlikust haiglast.

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 21, 2017

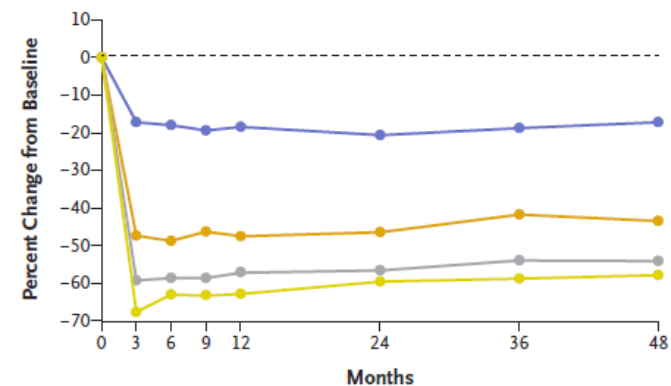
VOL. 377 NO. 12

## Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease

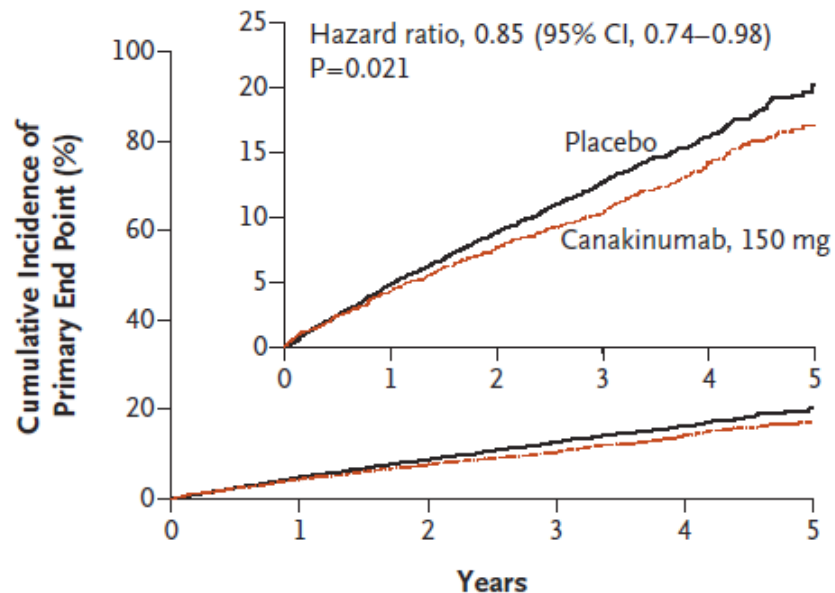
P.M. Ridker, B.M. Everett, T. Thuren, J.G. MacFadyen, W.H. Chang, C. Ballantyne, F. Fonseca, J. Nicolau, W. Koenig, S.D. Anker, J.J.P. Kastelein, J.H. Cornel, P. Pais, D. Pella, J. Genest, R. Cifkova, A. Lorenzatti, T. Forster, Z. Kopalava, L. Vida-Simiti, M. Flather, H. Shimokawa, H. Ogawa, M. Dellborg, P.R.F. Rossi, R.P.T. Troquay, P. Libby, and R.J. Glynn, for the CANTOS Trial Group\*

- Randomiseeritud topeltpime uuring 10 061 varasema MI-ga patsiendil, kellel hsCRP 2mg/l või rohkem
- 3 kanakinumabi annust (50, 150, 300 mg vs platseebo iga 3 kuu järel)
- Liittulemusnäitaja: MI, insult ja kardiovaskulaarsurm

A High-Sensitivity C-Reactive Protein Level



## B Primary End Point with Canakinumab, 150 mg, vs. Placebo



### No. at Risk

|             |      |      |      |      |      |     |
|-------------|------|------|------|------|------|-----|
| Placebo     | 3344 | 3141 | 2973 | 2632 | 1266 | 210 |
| Canakinumab | 2284 | 2151 | 2057 | 1849 | 907  | 207 |

N ENGL J MED 377;12

- 3,7 aastase jälgmisperioodi mediaani juures esines platseeborühmas 4,5 esmase tulemusnäitaja sündmust 100 patsiendiaasta kohta, 150 mg kanakinumabi/3k rühmas 3,86
- Kardiovaskulaarsurmade sageduses ega surmade kogusageduses erinevust ei olnud
- Surmaga lõppenud infektsioone oli kanakinumabi rühmas rohkem, 0,31 vs 0,18 juhtu 100 patsiendiaasta kohta (p=0,02)

<sup>a</sup>Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, People's Republic of China;

<sup>b</sup>Department of Molecular Biomedical Sciences and Comparative Medicine Institute, North Carolina State University, Raleigh, North Carolina, USA; <sup>c</sup>Joint Department of Biomedical Engineering, University of North Carolina at Chapel Hill and North Carolina State University, Raleigh, North Carolina, USA; <sup>d</sup>Department of Orthopaedic Surgery, University of Otago,

## Concise Review: Is Cardiac Cell Therapy Dead? Embarrassing Trial Outcomes and New Directions for the Future

JUN-NAN TANG,<sup>a,b,c\*</sup> JHON CORES<sup>b,c\*</sup> KE HUANG,<sup>a,b</sup> XIAO-LIN CUI,<sup>d</sup> LAN LUO,<sup>e</sup> JIN-YING ZHANG,<sup>c</sup> TAO-SHENG LI,<sup>e</sup> LI QIAN,<sup>f</sup> KE CHENG<sup>b,a,b,c,g</sup>

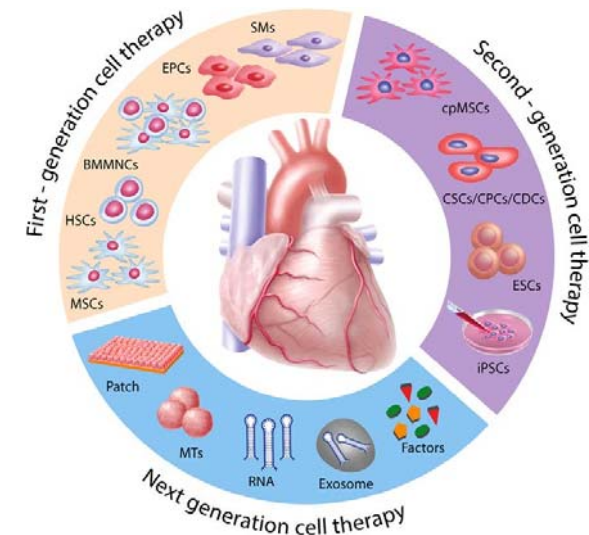
**Key Words.** Myocardial injury • Stem cell therapy • Synthetic stem cells • Biomaterials

### ABSTRACT

Stem cell therapy is a promising strategy for tissue regeneration. The therapeutic benefits of cell therapy are mediated by both direct and indirect mechanisms. However, the application of stem cell therapy in the clinic is hampered by several limitations. This concise review provides a brief introduction into stem cell therapies for ischemic heart disease. It summarizes cell-based and cell-free paradigms, their limitations, and the benefits of using them to target disease. *STEM CELLS TRANSLATIONAL MEDICINE* 2018;7:354–359

Me ei tea toimemehhanismi

- tumorigenesis
- immunogenesis
- kohlertamine
- püsimine
- logistika jne



# Kokkuvõte

- Hetkel – südamehaigused on liiga levinud ja bioloogilised ravimid liiga kallid, et hästi kokku sobida
- PCSK9 inhibiitorid on viimase aja aretistest kõige lootustandvamad
- Uudsed ravimid (rakuravi) on endiselt põnev valdkond, aga sellega läheb veel aastaid aega ja selle raviviisi kulud on vältimatult kosmilised



RAVIMIAMEET