

BioMonitor ApS
Symbion Forskerpark
Fruebjergvej 3, 2100 København Ø
Tel: 39 17 97 05 Fax: 39 20 97 92 E-mail: kb@biomon.dk Web: <http://www.biomon.dk>



Sundhedsudvalget, Folketinget,
Christiansborg,
1240 København K

14/6-06

Resourcespild ved behandling med biofarmaka

Som anført i brev til Sundhedsudvalget 22/6-05, må man formode, at der er et betydeligt resourcespild ved brugen af de meget kostbare 'biologiske' behandlinger i Danmark. Vi har efterhånden en del erfaring med behandlinger med interferoner (IFN) og anti-TNF lægemidler til patienter med kroniske betændelsessygdomme (1), men internationale undersøgelser dukker nu op, som til fulde bekræfter vores formodning (ref. 2; egne data fra svenske gigtpatienter i langtidsbehandling med anti-TNF biofarmaka er ved at blive publiceret, nogle er allerede publiceret som kongres-abstracts). De nævnte behandlinger er ikke helbredende og derfor langvarige og kostbare, ca. 100.000 kr per patient per år. De er heller ikke effektive hos alle, idet 30-40% af anti-TNF-behandlede patienter allerede fra start ikke har effekt, muligvis pga utilstrækkelig biotilgængelighed. Hertil kommer at behandlingseffekten aftager/ophører hos mange som følge af udvikling af neutraliserende antistoffer, i øvrigt med øget risiko for bivirkninger til følge.

Monitorering af patienter i IFN- og anti-TNF behandling er derfor rationel mhp at fastlægge optimal individuel dosering hurtigt i behandlingsforløbet, og patienter kan ved monitorering for antistoffer i tide skiftes til anden (og virksom) behandling. Endelig kan samfundet spare betydelige millionbeløb ved at forhindre langvarige behandlingsforløb med biofarmaka, som enten ikke er nødvendige for langtidseffekt (hos patienter i såkaldt remission) eller er blevet ineffektive pga antistofudvikling (1,2).

Vi har i Institut for Inflammationsforskning (IIR) på Rigshospitalet og Fa. Biomonitor ApS, Symbion Forskerpark i København lang erfaring med monitorering af danske og udenlandske patienter i behandling med IFN, spec. til patienter med dissemineret sclerose (MS)(3,4). Det har vist sig, at behandlingssvigt indtræder hos en stor procentdel af disse patienter (ofte over 50%) pga antistofudvikling. Dette har ført til, at alle danske IFNbeta-behandlede MS-patienter monitoreres løbende, og at behandlingen stoppes, såfremt neutraliserende antistoffer påvises; udviklingen i Danmark har nu dannet skole mange steder i udlandet.

Desværre har erkendelsen af problemerne været meget længe undervejs, for IFN-behandlede MS-patienter ca. 10 år, og i den periode har det danske sundhedsvæsen brugt betydelige ressourcer på uvirksomme IFN behandlinger. Medvirkende til den langsomme erkendelse har været skepsis blandt behandlere vedr. brug af utilstrækkelige monitoreringsmetoder samt det faktum, at fabrikanter af biofarmaka har økonomisk incitament til IKKE at kortlægge omfanget af disse problemer.

Vi ser nødtigt, at denne langsommelige udvikling skal gentages indenfor andre behandlingsområder, f.eks. nu hvor anti-TNF behandling er påbegyndt/påbegyndes hos et stort antal patienter med kronisk leddegigt, børnegigt, Crohn's sygdom, svær psoriasis, m.fl.

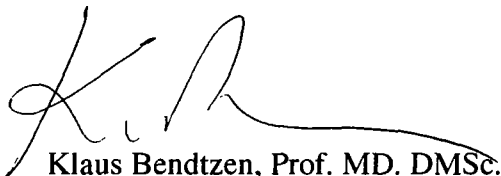
Side 2: Resourcespild ved behandling med biofarmaka

Som konsekvens heraf har vi i Fa. Biomonitor ApS udviklet klinisk anvendelige metoder til monitorering af såvel biotilgængelighed som antistofudvikling også hos anti-TNF behandlede; se venligst <http://www.biomon.dk>. Vi har informeret en række kolleger og (politiske) institutioner flere gange, tilsyneladende og desværre forgæves. Lykkeligvis har udenlandske kolleger, primært i Sverige, straks set de kliniske og økonomiske perspektiver, og de første resultater af større kliniske analyser er nu på vej.

Vi står naturligvis til rådighed med yderligere oplysninger, om det skulle ønskes.

Med venlig hilsen

Arsalan Kharazmi, Direktør, PhD
Biomonitor ApS
Symbion Forskerpark
Fruebjergvej 3
2100 Kbh. Ø



Klaus Bendtzen, Prof. MD. DMSc.
Biomonitor ApS
Symbion Forskerpark
Fruebjergvej 3
2100 Kbh. Ø

Litteratur:

1. Bendtzen K. Leder: Problemer ved klinisk brug af rekombinante proteiner. Ugeskr Laeger. 2003;48:4625-4625 (vedlagt).
2. Wolbink GJ, Vis M, Lems W, Voskuyl AE, de Groot E, Nurmohamed MT, Stapel S, Tak PP, Aarden L, Dijkmans B. Development of antiinfliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006 Mar;54:711-715.
3. Sorensen PS, Ross C, Clemmesen KM, Bendtzen K, Frederiksen JL, Jensen K, Kristensen O, Petersen T, Rasmussen S, Ravnborg M, Stenager E, Koch-Henriksen N, Danish Multiple Sclerosis Study Group. Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Lancet. 2003;362:1184-1191.
4. Bendtzen K. Anti-IFN BAb and NAb antibodies: A minireview. Neurology. 2003;61, Suppl. 5:S6-S10.

Problemer ved klinisk brug af rekombinante proteiner

Klaus Bendtzen

Den hastige udvikling i den terapeutiske brug af rekombinante proteiner beror på anvendelsen af molekylærbiologiske metoder til afdækning af patogenetiske processer ved hidtil vanskeligt behandlelige sygdomme og brug af lignende teknikker til produktion af disse biofarmaka. Forskere har søgt klinisk anvendelse af monoklonale antistoffer (mAb) siden de først produceredes i 1975, ikke kun ved immunmedierede sygdomme, f.eks. transplantation, men også ved maligne sygdomme. Man har endog kombineret mAb med andre biologisk aktive molekyler, f.eks. isotoper, toksiner og cytokinreceptorer, hvilket har muliggjort udvikling af antistoflignende konstruktioner til terapeutisk og diagnostisk brug. Andre biologisk fremstillede lægemidler inkluderer hormoner, enzymer, receptorer og cytokiner, og et stort antal vurderes i øjeblikket for effekt ved en række sygdomme.

Et problem ved brug af biofarmaka er immunogenicitet, dvs. stoffernes evne til at inducere specifik B- og T-lymfocytreaktivitet i mennesker. Antistofudvikling har f.eks. vanskeliggjort brugen af biologiske stoffer til mulig visuel erkendelse af tumorer og til radioimmunterapi. Hos halvdelen af de patienter, der er blevet behandlet med murine OKT3 mAb, udvikles der antistoffer, som interfererer med binding af OKT3-mAb til T-celler. Og effekten ved Crohns sygdom af mus-menneske-kimærantistof mod tumornekrotiserende faktor (TNF) kan mindskes pga. antistofudvikling hos op til 61% af patienterne [1]. Antistofrespons mod rekombinante vækstfaktorer hos mennesker, kønshormoner, koagulationsfaktorer og andre enzymer er nu også erkendt, endog som årsag til livstruende komplikationer [1].

Problemet har stor sundhedsøkonomisk betydning, idet samfundet ikke kan forventes at acceptere langtidssanvendelse af kostbare biofarmaka, såfremt der i forløbet opstår tvivl om stoffernes effekt. F.eks. er der hos en betragtelig del af de ca. 1.700 interferon β -behandlede danskere med dissemineret sklerose påvist neutraliserende antistoffer [2]. Og det kan få endnu større økonomisk betydning, hvis behandling med anti-TNF-biofarmaka inducerer neutraliserende antistoffer, jf. [3]. En MTV-rapport fra 2002 anbefaler således, at 1.800-3.400 patienter med svær reumatoid artrit behandles med anti-TNF i de næste fem år, og disse tal vokser til 11.000, såfremt effekten skal udnyttes hos patienter med tidlig leddegigt - og hertil kommer anti-TNF-behandling af patienter med andre betændelsesygdomme. Udgifterne til interferon β - og anti-TNF-behandling er ca. 100.000 kr. pr. patient pr. år!

Immunogeniciteten af biofarmaka er også et problem for

industrien, som må afsætte mange resurser til udvikling af mindre immunogene proteinkonstruktioner. Der er således i forbindelse med brugen af mAb udviklet mus-menneske-kimærantistoffer og såkaldt humaniserede antistoffer, der i mindre grad end museantistoffer provokerer immunreaktioner. Med samme formål har man fremstillet antistoffragmenter, bispecifikke antistoffer, antistoffer »maskeret« med poly- α -lenglykol og »fuldt humane« antistoffer. Men selv ved behandling med »fuldt humane« antistoffer, vil der hos patienten kunne udvikles neutraliserende antiidiotype antistoffer eller antiallotype antistoffer, der kan blokere for effekten af behandlingen.

Et antistofrespons induceret af biofarmaka afhænger imidlertid af mange faktorer og ikke kun af proteinernes aminosyresekvens og eventuelle glykosylering. Disse faktorer inkluderer bl.a. formulering, dosering, administrationsmåde, injektionshyppighed og behandlingsvarighed [1]. Recipientens immunkompetence er naturligvis også af betydning, f.eks. om patienten lider af sygdomme, som svækker immunfunktionen, eller om han/hun behandles med immunosuppressive stoffer. Indtil videre må man nok konstatere, at selv »fuldt humane« proteinkonstruktioner kan inducere et immunrespons i mennesker, og problemet bør derfor tages i betragtning ved brug af alle biofarmaka, eksisterende og fremtidige.

Først og fremmest bør der gennemføres grundige patientundersøgelser med brug af klinisk relevante målinger af bindende og især neutraliserende antistoffer - helst af forskere, der er uafhængige af producentinteresser. Der må også gennemføres basal og klinisk forskning af faktorer, der generelt bidrager til induktion af B- og T-celle-reaktivitet (og modsat: af immunologisk tolerans) hos patienter behandlet med proteiner. Dette omfatter ikke kun antigenkomponenters evne til at influere specifik immunitet, men også faktorer, der øver indflydelse på recipientens medfødte immunsystem og på immunkompetente cellers grad af (uspecifik) aktivering.

Korrespondance: Klaus Bendtzen, Institut for Inflammationsforskning, Finsen-centret, H:S Rigshospitalet, DK-2200 København N.

Litteratur

1. Bendtzen K. Immunogenicitet af biologiske lægemidler. Ugeskr Læger 2003; 165:4629-32.
2. Ross C, Clemmesen KM, Svenson M et al. Immunogenicity of interferon- β in multiple sclerosis patients: influence of preparation, dosage, dose frequency, and route of administration. Ann Neurology 2000;48:706-12.
3. Dahlin J, Sørensen SF. Erfaringer med infliximab til behandling af aktiv reumatoid artrit og spondylartropati. Ugeskr Læger 2003;165:4646-9.