

Niklas Ekman
FT
Erikoistutkija, Fimea

Biosimilaarivalmisteet – varteenotettava vaihtoehto

Biologiset lääkkeet ovat tehokkaita mutta usein myös erittäin kalliita. Biosimilaarit, eli biologiset kaltaislääkkeet, on kehitetty samankaltaisiksi ja kliinisesti samanarvoisiksi viitevalmisteen kanssa. Ne tarjoavat kustannustehokkaita vaihtoehtoja alkuperäislääkkeille.

Biologisten lääkkeiden osuus markkinoilla olevista lääkkeistä on vahvassa kasvussa. Kasvun myötä myös lääkekustannukset kasvavat. Biologiset kaltaislääkkeet, eli biosimilaarit, tarjoavat kustannustehokkaan ja kliinisesti samanarvoisen vaihtoehdon alkuperäislääkkeille. Biosimilaarivalmisteen kehitys poikkeaa innovatiivisen lääkkeen kehityksestä siten, että jokaisen vaiheen päämääränä on osoittaa samankaltaisuus viitevalmisteenä toimivaan alkuperäislääkkeeseen. Biosimilaarien toivotaan tuovan kilpailua biologisten lääkkeiden markkinoille. Kilpailun kautta voidaan saavuttaa säästöjä lää-

kekustannuksissa ilman, että näiden lääkkeiden käyttöä tarvitsee rajoittaa taloudellisista syistä.

Biologiset lääkkeet

Biologiset lääkkeet ovat osoittautuneet hyvin tehokkaiksi monen sairauksen hoidossa. Tällä hetkellä myynnissä olevista lääkkeistä noin 11 % on biologisia lääkkeitä, ja tulevaisuudessa osuuden odotetaan kasvavan. Samanaikaisesti myös lääkekustannukset ovat vuosi vuodelta kasvaneet. Koska biologiset lääkkeet ovat hinnaltaan perinteisiä lääkkeitä huomattavan paljon kalliimpia, lääke-



©iStock/evgenyatamanenko

VAIN VERKOSSA!

Potilaiden ja lääkäreiden
kokemuksia biosimilaarien
käyttöön otosta
Sic! 2/2017

sic.fimea.fi

Lähtulevyydessä on odotettavissa, että kaikista tällä hetkellä eniten myydyistä biologisista valmisteista on olemassa kliinisesti samanarvoinen biosimilaari.

kustannusten pitäminen kestäväällä tasolla vaatii biologisten lääkkeiden hintojen alentamista tai lääkkeiden käytön rajoittamista.

Mikä on biosimilaari?

Biologinen kaltaislääke, eli biosimilaari, on lääke, joka on kehitetty samankaltaiseksi ja kliinisesti samanarvoiseksi täydellisellä myyntilupahakemuksella EU:ssa hyväksytyt biologisen alkuperäislääkkeen (viitevalmisteen) kanssa.

Alkuperäislääkkeen dokumenttisuojan rauettua biosimilaarilääkkeen kehittäjä voi hakea myyntilupaa biosimilaari-

lääkkeelle käyttäen osittain hyväksi alkuperäislääkkeestä peräisin olevaa tietoa vaikuttavan aineen tehosta ja turvallisuudesta. Biosimilaarit sisältävät uuden version alkuperäislääkkeen aktiivisesta aineesta. Analyttisesti identtistä kopiota ei voida tuottaa, mutta kliinisesti samanarvoinen lääke voidaan valmistaa. Toiveena on, että biosimilaarit voisivat tarjota ratkaisun lääkekustannusten nousuun tuomalla tervettä hintakilpailua myös biologisten lääkkeiden markkinoille.

Mihin biosimilaareja käytetään?

Biosimilaari on vaihtoehto alkuperäislääkkeelle. Biosimilaarin antoreitti ja annostus ovat samoja kuin alkuperäislääkkeellä. Yleensä myös käyttöaiheet ovat täysin samat. Biosimilaarin kehittäjä ei kuitenkaan välttämättä hae myyntilupaa kaikille alkuperäislääkkeen käyttöaiheille, joten tiettyjä eroavaisuuksia biosimilaarin ja alkuperäisvalmisteen käyttöaiheiden välillä voi esiintyä.

Biosimilaarien kehitysfilosofia

Biologiset lääkkeet tuotetaan elävissä soluissa. Tämän takia kaikkien biolo-

gisten lääkkeiden laatuominaisuuksissa esiintyy jonkinasteista vaihtelua tuotantoerien välillä. Tätä erakohtaista vaihtelua nähdään niin alkuperäislääkkeissä kuin biosimilaareissa.

Biosimilaarilääkkeen kehitys eroaa merkittävästi innovatiivisen alkuperäislääkkeen kehityksestä. Kehitystyö alkaa siitä, että biosimilaarilääkkeen kehittäjä tutkii laajasti mahdollisimman monta viitevalmisteen tuotanto-erää. Tavoitteena on selvittää viitevalmisteen laatuominaisuuksia ja niiden luontaista vaihtelua tuotantoerien välillä. Viitevalmisteen karakterisointitutkimuksista saadun tiedon perusteella määritetään rajat kehitteillä olevan biosimilaarilääkkeen kriittisille laatuominaisuuksille.

Biosimilaarivalmisteen tuotantoprosessia kehitetään samankaltaisuuden saavuttamiseksi. Esimerkiksi tuotantosolun valinta, solukasvatulosolusuhde ja aktiivisen aineen puhdistusperiaate suunnitellaan tarkasti, jotta lopputuloksena on lääke, joka on kaikilta kriittisiltä laatuominaisuuksiltaan hyvin samanlainen viitevalmisteen kanssa. Kun tuotantoprosessin kehitystyö on

saatu päätökseen, osoitetaan samankaltaisuus biosimilaarin ja viitevalmisteen välillä laajoissa analyttisissä, funktionaalisissa sekä kliinisissä vertailtavuustutkimuksissa.

Lähtökohdat samankaltaisuuden osoittamiseksi

Samankaltaisuuden osoittaminen kahden eri valmisteen välillä on lähtökohtaisesti haastavampaa kuin samankaltaisuuden osoittaminen saman tuotteen kahden eri version välillä tuotantoprosessimuutosten jälkeen. Molemmat vertailtavuustutkimukset kuitenkin perustuvat samoihin tieteellisiin periaatteisiin. Päämääränä on osoittaa, että aktiivisen aineen kaksi versiota ovat vertailukelpoisia ja kliinisesti samanarvoisia. Prosessimuutosten kohdalla vertailun kohteena on aktiivinen aine ennen ja jälkeen prosessimuutosta.

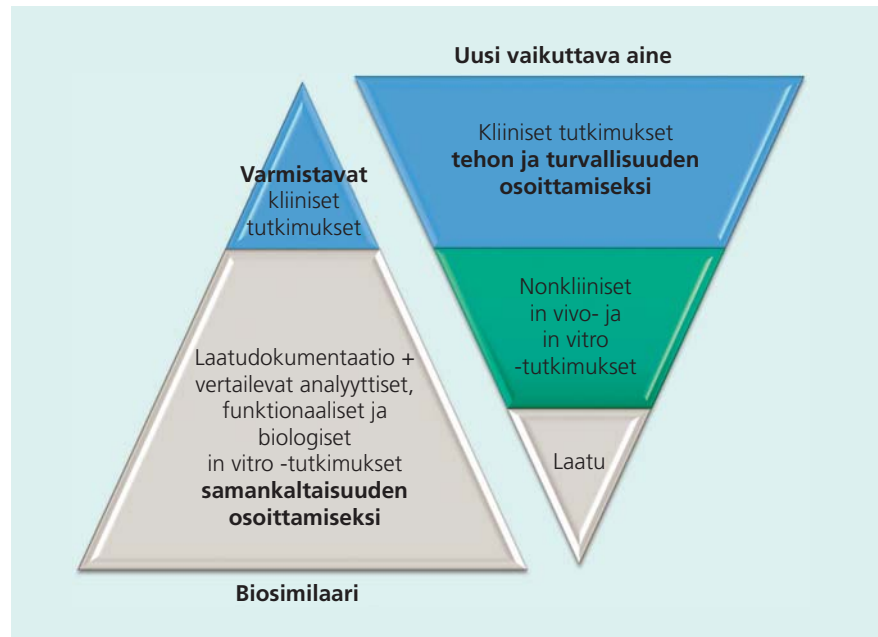
Biosimilaarikehityksessä verrataan biosimilaarin ja viitevalmisteen aktiivisia aineita. Biosimilaarien vertailtavuustutkimuksista on kokemusta yli kymmenen vuoden ajalta, ja bioteknologisten lääkkeiden prosessimuutosten osalta kokemusta on kertynyt jo yli kahden vuosikymmenen ajalta. Biologisten lääkkeiden valmistajilla ja viranomaisilla on siten pitkä kokemus vertailtavuustutkimusten toteuttamisesta ja arvioinnista.

Biosimilaarisuus varmistetaan laajoissa vertailtavuustutkimuksissa

Vertailututkimusten lähtökohtana on biosimilaarin ja viitevalmisteen perusteellinen fysikokemiallinen vertailu. Isokokoisten proteiinien analysoiminen voi olla haastavaa, mutta käyttämällä nykyaikaisia sofistikoituneita analyysimenetelmiä, voidaan tarkasti kuvata proteiinien yksityiskohdat. Kattavan vertailun varmistamiseksi hakijan tulee lisäksi käyttää ortogonaalisia analyysimenetelmiä, jolloin yhtä ja samaa laatuominaisuutta tarkastellaan useammalla analyttisellä menetelmällä.

Sitoutumismääritykset ja solupohjaiset in vitro -bioaktiivisuustutkimukset ovat tärkeä osa vertailtavuustut-

Kuvio 1. Biosimilaarin ja uuden vaikuttavan aineen sisältävän lääkkeen kehittäminen eroavat toisistaan merkittävästi.



kimuksia. Näitä määrittämiä voidaan myös käyttää hyväksi fysikokemiallisissa analyyseissä havaittujen erojen ymmärtämiseksi. Erilaisia funktionaalisia in vitro -tutkimuksia tehdään paljon: esimerkiksi monoklonaalisten vasta-aineiden kohdalla näitä voi olla kymmenittäin.

Kattavien fysikokemiallisten ja biologisten vertailtavuustutkimusten jälkeen biosimilaarisuus varmistetaan kliinisissä farmakokinetiikan tutkimuksissa sekä lopuksi vertailevissa teho- ja turvallisuustutkimuksissa (kuvi 1). Alkuperäislääkkeen kehityksestä poiketen biosimilaarilääkkeen kehityksessä aktiivisen aineen teho ja turvallisuus tunnetaan jo entuudestaan, eikä sen takia hyötyriskisuhdetta biosimilaarin sisältävälle aktiiviselle aineelle ole tarvetta arvioida uudelleen. Teho ja turvallisuustutkimusten päämäärä onkin varmistaa, että fysikokemiallisissa ja funktionaalisissa tutkimuksissa osoitettu samankaltaisuus ilmenee myös kliinisesti. Tutkimuksissa verrataan lääkkeiden tehon lisäksi myös biosimilaarin ja alkuperäislääkkeen turvallisuutta, mukaan lukien immunogeenisyyttä.

Teho- ja turvallisuustutkimus tehdään yleensä yhdessä herkässä käyttöaiheessa. Aktiivisen aineen vaikutusmekanismeista ja vertailtavuustutkimuksista saatujen tulosten perusteella arvioidaan tapauskohtaisesti, voidaanko teho ja turvallisuustulokset ekstrapoloida myös alkuperäislääkkeen muihin mahdollisiin käyttöaiheisiin. Jos lääkkeen vaikutus eri käyttöaiheissa välittyy samojen reseptorien kautta, tulosten ekstrapolointi on yleensä mahdollista.

Biosimilaareille, kuten myös muille biologisille lääkkeille, laaditaan riskienhallintasuunnitelma. Biosimilaarien riskienhallintasuunnitelmasa huomioidaan alkuperäislääkkeen todetut ja mahdolliset riskit sekä varmistetaan hakijan lääketurvajärjestelmän toimivuus. Tarvittaessa riskienhallintasuunnitelmasa voidaan myös velvoittaa hakija suorittamaan esimerkiksi rekisteritutkimuksia.

Myyntiluvalliset biosimilaarit Suomessa ja Euroopassa

Euroopan lääkeviraston (EMA) ihmislääkekomitea (CHMP) arvioivat

keskitetysti kaikki bioteknologisesti tuotetut lääkkeet mukaan lukien biosimilaarivalmisteet. Suomi on ollut aktiivisesti mukana biosimilaarien arviointityössä. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus ja sen edeltäjä Lääkelaitos on toiminut vastuullisena arviointivirastona useissa biosimilaarihakemuksissa.

26 biosimilaarivalmisteella oli voimassa oleva myyntilupa maaliskuussa

2017. Näistä 11 on kaupan Suomessa, mukaan lukien ensimmäinen biosimilaari insuliini glargiini (Abasaglar) (**taulukko 1**). Ensimmäinen biosimilaari etanersepti (Benepali) ei sen sijaan ole vielä kaupan Suomessa.

Tietoa hyväksytyjen biosimilaarien laadusta, tehosta ja turvallisuudesta on saatavissa EMAn julkisista arviointilausunnoista (EPAR – European Public Assessment Report).

Taulukko 1. EU:n myyntiluvalliset biosimilaarit maaliskuussa 2017.

Kauppanimi	Vaikuttava aine	Viitevalmiste
Thorinane	enoksapariini	Clexane
Inhixa	enoksapariini	Clexane
Abseamed	epoetiini alfa	Eprex
Binocrit *	epoetiini alfa *	Eprex *
Epoetin Alfa Hexal	epoetiini alfa	Eprex
Retacrit *	epoetiini zeta *	Eprex *
Silapo	epoetiini zeeta	Eprex
Benepali	etanersepti	Enbrel
Accofil *	filgrastiimi *	Neupogen *
Filgrastim Hexal	filgrastiimi	Neupogen
Grastofil	filgrastiimi	Neupogen
Nivestim *	filgrastiimi *	Neupogen *
Ratiograstim *	filgrastiimi *	Neupogen *
Tevagrastim	filgrastiimi	Neupogen
Zarzio *	filgrastiimi *	Neupogen *
Bemfola *	follitropiini alfa *	GONAL-f *
Ovaleap	follitropiini alfa	GONAL-f
Flixabi	infliksiimabi	Remicade
Inflectra *	infliksiimabi *	Remicade *
Remsima *	infliksiimabi *	Remicade *
Abasaglar *	insuliini glargiini *	Lantus *
Lusduna	insuliini glargiini	Lantus
Truxima	rituksimabi	MabThera
Omnitrope *	somatropiini *	Genotropin *
Movymia	teriparatiidi	Forsteo
Terrosa	teriparatiidi	Forsteo

* Suomessa kaupan maaliskuussa 2017

Tulevaisuuden näkymät

EU:ssa on kokemusta biosimilaareista jo yli 10 vuoden ajalta. Toistaiseksi niillä ei ole todettu sellaisia haittoja, joita ei tiedettäisi esiintyvän myös viitevalmisteella. Yhtään biosimilaaria ei ole myöskään vedetty pois markkinoilta viranomaisten toimesta.

Isojen ja monimutkaisten proteiinien, kuten vasta-aineiden, tarkka analysointi on helpottunut analyttisten menetelmien kehittymisen myötä. Tämä osaltaan mahdollisti myyntiluvan myöntämisen EU:n ensimmäiselle biosimilaarivasta-aineelle infliksimabille (Remsima/Inflectra) vuonna 2013. Ensimmäisen onnistuneen kehitystyön jälkeen usealle muulle biosimilaari-vasta-aineelle ja vasta-aineen kaltaiselle fuusioproteiinille on myönnetty myyntilupa (**taulukko 1**).

Lähtötulevaisuudessa onkin odotettavissa, että kaikista tällä hetkellä eniten myydyistä biologisista valmisteista on olemassa kliinisesti samanarvoinen biosimilaari. Kilpailun kautta voidaan saavuttaa merkittäviä säästöjä lääkekustannuksiin ilman, että näiden kalliiden mutta tehokkaiden lääkkeiden käyttöä rajoitetaan. Kustannussäästöt voivat lisäksi mahdollistaa uusien innovatiivisten lääkkeiden käyttöönoton. Edellytyksenä on kuitenkin, että nykyiset ja tulevat biosimilaarit otetaan laajasti käyttöön, ei ainoastaan sairaaloissa vaan myös avohoitopotilaille. ●

KIRJALLISUUTTA

- Biosimilaarit. www.fimea.fi
- Euroopan lääkeviraston biosimilaariohjeistot. www.ema.europa.eu
- Euroopan lääkeviraston julkiset arviointilausunnot (EPAR). www.ema.europa.eu

