

Pekka Kurki
LKT
Tutkimusprofessori, Fimea

Tuomas Oravilahti
FM, proviisori
Lääketaloustieteilijä, Fimea

Biosimilaarit testaavat lääkkeen määrääjien kustannustietoisuuden

Satojen miljoonien käyttökertojen perusteella voidaan todeta, että biosimilaarit ovat tehokkaita ja turvallisia kopioita biologisista alkuperäisvalmisteista. Niiden käyttö käynnistää hintakilpailun, jonka avulla vanhojen biologisten lääkkeiden kustannuksia voidaan vähentää kymmenillä prosenteilla.

Biologiset, varsinkin bioteknologisesti valmistetut lääkkeet ovat nopeasti valtaamassa alaa lääkehoidossa. Samaan aikaan bioteknologisesti valmistettujen terapeuttisten proteiinien käyttö on siirtymässä sairaaloista avohoitoon. Tällä hetkellä biologisten lääkkeiden kustannukset lisääntyvät noin kymmenen prosenttia vuodessa kemiallisten lääkkeiden kasvun jäädessä alle kahden prosentin.

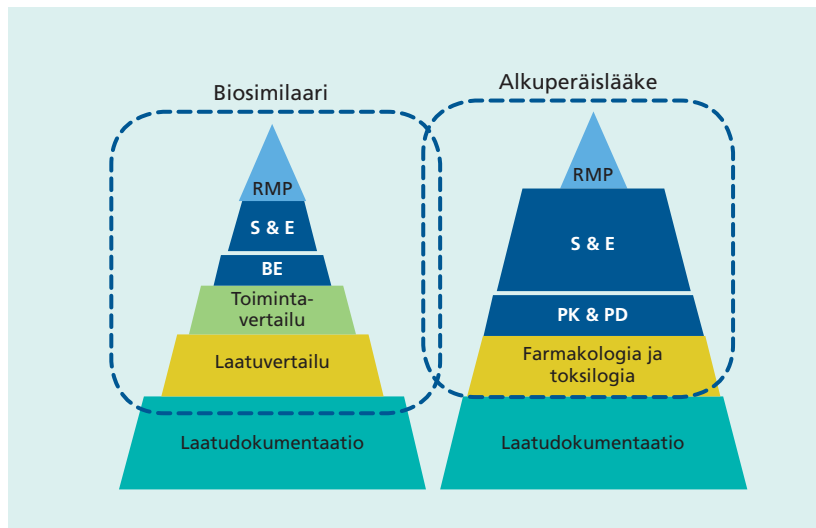
Parhaimman biologisen hoidon saatavuus on tulevaisuudessa vaakalaudalla korkeiden lääkekustannusten takia. Biosimilaarit voivat helpottaa biologisten lääkkeiden aiheuttamaa kustannuspainetta, mutta vain, jos niitä halutaan käyttää.

Biosimilaarikehityksessä keskeistä on samankaltaisuuden osoittaminen

Biosimilaarit ovat biologisten alkuperäislääkkeiden (ns. viitevalmisteiden) kopioita. Biosimilaarilääke sisältää samaa vaikuttavaa ainetta kuin sen viitevalmiste, mutta sen eri versiota. Biosimilaarikehityksen tavoite on osoittaa, että valmisteet ovat silti keskenään vertailukelpoisia laadun, tehon ja turvallisuuden osalta. Toisin sanoen vertailtavuustutkimusten avulla osoitetaan, ettei biosimilaarin ja sen viitevalmisteiden vaikuttavan aineiden versioiden välillä ole sellaisia fyysikemiallisia tai rakenteellisia eroja, jotka voisivat vaikuttaa biosimilaarin tehoon ja turvallisuuteen (**kuvio 1**).



Kuvio 1. Biosimilaarin ja alkuperäislääkkeen tehon ja turvallisuuden arviointi perustuu erilaisiin tutkimuksiin.



BE: bioekvivalenssi; PK & PD: farmakokinetiikka ja -dynamiikka; RMP: riskinhallintasuunnitelma; S & E: teho- ja turvallisuustutkimukset.

Tällaisista vertailtavuustutkimuksista on kokemusta parin vuosikymmenen ajalta, ja ne perustuvat pääosin erittäin kehittyneeseen analytiikkaan. Biosimilaarien käyttöönoton kannalta ratkaisevaa on lääkkeen määrääjien luottamus siihen, että biosimilaarit ovat yhtä tehokkaita ja turvallisia kuin niiden viitevalmisteet. Valitettavasti biosimilaarien kehitysfilosofia on kuitenkin klinikoille vielä vieras. Tämä aiheuttaa herkästi väärinkäsityksiä ja epäilyjä biosimilaarien tehosta ja turvallisuudesta.

Myyntiluvan saaneet biosimilaarit vastaavat teholtaan viitevalmisteita

Biologisten lääkkeiden vaikutusmekanismi on yleensä hyvin tunnettu. Niiden toimintaa voidaan mitata reseptoristoutumisella ja solupohjaisilla toimintakokeilla, jotka ovat yleensä paljon herkempiä kuin kliiniset lääketutkimukset. Nämä toiminnalliset testit ovat avainasemassa, kun selvittäään fysikokemiallisissa testeissä todettuja eroja biologisen lääkkeen eri versioiden tai biosimilaarin ja alkuperäislääkkeen välillä.

Biosimilaarien kliinisten tutkimusten tarkoitus on tutkia eroja eikä todistaa vaikuttavan aineen terapeuttisia vaikutuksia. Toisin kuin alkuperäislääkkeen tutkimuksissa, biosimilaarikehityksessä ei tarvita niin sanottuja kovia tehon mittareita, kuten kuolleisuutta. Sen sijaan käytetään mahdollisimman herkkiä muuttujia.

Biosimilaarien käyttöönoton kannalta ratkaisevaa on lääkkeen määrääjien luottamus siihen, että biosimilaarit ovat yhtä tehokkaita ja turvallisia kuin niiden viitevalmisteet.

Monet eurooppalaiset potilas- ja lääkärinjärjestöt ovat vastustaneet biosimilaarien käyttöaiheiden ekstrapolaatiota eli käyttöä sellaisissa viitevalmisteelle hyväksytyissä käyttöaiheissa, joissa biosimilaarilla ei ole

tehty klinisiä tutkimuksia. Perusteluna on esitetty sairauksien erilaista patogeneesiä ja sitä, että eri lääkkeillä voi olla erilainen teho ja turvallisuus eri käyttöaiheissa. Kyseessä on kuitenkin väärinkäsitys, sillä vaikuttavan aineen eri versioiden vertailussa olennaista on ainoastaan lääkkeen sitoutuminen reseptoriinsa – ei se, mitä sen jälkeen kohdesoluissa tapahtuu. Toistaiseksi kaikki pelot ongelmista ekstrapoloituissa käyttöaiheissa ovat osoittautuneet turhiksi.

Biosimilaarit ovat käytössä turvallisia

Käsitys biosimilaarien turvallisuudesta syntyy laajojen vertailtavuustutkimuksien avulla, ja se varmistetaan kliinisissä tutkimuksissa. Varmistavat kliiniset tutkimukset tehdään sellaisessa käyttöaiheissa, jossa voidaan vertailla biosimilaarin ja sen viitevalmisteeseen kaikkia merkittäviä haittoja ja immunogeenisyyttä. Tutkimuksiin rekrytoidaan useimmiten 600–800 potilasta.

Biosimilaarit ovat lääkkeinä erittäin turvallisia. Ensimmäinen biosimilaari sai myyntiluvan vuonna 2006, ja vuoden 2015 mennessä EU:ssa oli hyväksytty 19 valmistetta. Käyttökokemusta on yli 400 miljoonasta käyttökerrasta. Siitä huolimatta yhdestäkään vuoteen 2015 mennessä markkinoille tulleesta valmisteesta ei ole raportoitu sellaista haittaa, jota ei olisi aikaisemmin todettu sen viitevalmisteella. Yhtäkään biosimilaaria ei myöskään ole vedetty pois markkinoilta turvallisuus- ja teho-ongelmien takia.

Esimerkiksi vuonna 2013 myyntiluvan saaneilla biosimilaari-inflksimabeilla on takanaan yli 20 000 potilasvuotta ilman uusia turvallisuusongelmia. Niiden vuonna 1999 myyntiluvan saaneella viitevalmisteella todettiin kahden ensimmäisen käyttövuoden aikana lukuisia uusia vakavia haittoja, kuten vakavia infektioita. Haittoja esiintyy tietysti myös biosimilaareilla, mutta niihin varaudutaan jo

Taulukko 1. Glargiinihoito ja lääkekustannukset.

Skenaario	Vuosi-kustannukset	Kommentti
Nykytilanne alkuperäistä glargiinia (100 IU/ml) saavilla potilailla	40 M€	
Kaikki glargiinin käyttäjät siirtyvät biosimilaariin.	32 M€	
Kaikki glargiinin käyttäjät siirtyvät uuden glargiinin (300 IU/ml) käyttöön	40 M€	Laskelmasa otettu huomioon päiväannoksen kasvu
90 % potilaista hoidetaan biosimilaarilla, 10 % uudella pitkävaikutteisella degludekinsuliinilla	36 M€	Yöllisestä hypoglykemiasta kärsiviä potilaita voidaan hoitaa ilman lääkekustannusten nousua

biosimilaarin myyntilupavaiheessa. Normaaliin lääkkeiden käyttöön suhteutettuna huolet biosimilaarien turvallisuudesta vaikuttavat liioitelluilta.

Alkuperäislääkkeen vaihdon biosimilaariin epäillään usein aiheuttavan varsinkin immunologisia ongelmia. Toistaiseksi näistä ei kuitenkaan ole mitään näyttöä.

Biosimilaarien käyttö on tarkoituksenmukaista ja taloudellista

Biosimilaarit ovat alkuperäisten biologisten lääkkeiden kopioita, joten niiden määräämistä ohjaavat samat säännöt kuin alkuperäislääkkeidenkin määräämistä. Lääkepolitiikka 2020 -asiakirja sekä sosiaali- ja terveys-

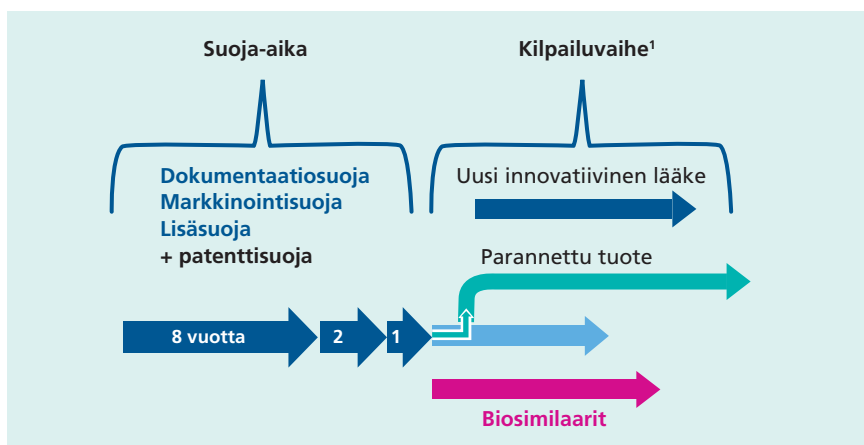
ministeriön asetus lääkkeen määräämisestä kiinnittävät huomiota niin lääkityksen tarpeellisuuteen kuin valittavan lääkkeen tehoon, turvallisuuteen ja hintaan. Potilaslain mukaan jokaisella potilaalla on oikeus hänen terveydentilansa edellyttämään terveyden- ja sairaanhoitoon niiden voimavarojen rajoissa, jotka kulloinkin ovat terveydenhuollon käytettävissä. Terveydenhuollossa lääkkeisiin varatut voimavarat on siis käytettävä mahdollisimman tehokkaasti.

Voidaan arvioida, että Suomessa myydään vuosittain useilla sadoilla miljoonilla euroilla sellaisia lääkkeitä, joille on lähivuosina tulossa biosimilaareja. Tällöin biosimilaareihin liittyvä vuosittainen säästöpotentiaali lähentelee sataa miljoonaa euroa.

Lääkeyritykset suojaavat biosimilaarien aiheuttamaa kilpailua vastaan tuomalla markkinoille parannettuja versioita uhanalaisesta tuotteestaan. Tehokkaalla markkinoinnilla pyritään siirtämään potilaat uusien patentti- ja tietosuojattujen lääkkeiden käyttäjiksi, jolloin biosimilaari ja sen viitevalmiste jäävät kilpailemaan pienenevästä markkinaosuudesta (kuvio 2). Tästä ilmiöstä hyviä esimerkkejä ovat epoetiinien ja filgrastiimien pitkävaikutteiset muodot. Ne ovat osittain syrjäyttäneet aiemmat epoetiinit ja filgrastiimit, joille on nyt saatavilla biosimilaareja.

Uudempi esimerkki ilmiöstä liittyy biosimilaari glargiinin tulon markkinoille syksyllä 2015. Samaan aikaan markkinoille tuli alkuperäisen glargiinin valmistajan uusi tuote, jossa glargiini-insuliinia on 300 U/ml eli kolme kertaa aikaisempaa suurempi pitoisuus. Lähes samanaikaisesti markkinoille tuli myös uusi pitkävaikutteinen degludekinsuliini, joka kilpailee osin samoista käyttäjistä kuin glargiini. Taulukko 1 kuvaa muutamia glargiinihoitoratkaisuja ja

Kuvio 2. Alkuperäislääkkeen elinkaari ja biosimilaarit.



¹Alkuperäislääkkeen valmistaja suojautuu kilpailulta tuomalla markkinoilla parannetun version tuotteesta. Alkuperäinen versio ja sen biosimilaarikopio menettävät markkinoita uusille lääkkeille.

Suomessa myydään vuosittain useilla sadoilla miljoonilla euroilla lääkkeitä, joille on lähivuosina tulossa biosimilaareja. Vuosittainen säästö-potentiaali lähentelee sataa miljoonaa euroa.

niiden vaikutuksia lääkekustannuksiin. Taulukosta näkyy, miten biosimilaarin tehokkaalla käyttöönotolla on mahdollista välttää useiden miljoonien eurojen vuosikustannus jo yksittäisen lääkeaineen kohdalla. Tämä voi mahdollistaa uusien lääkkeiden käyttöönoton järkevässä mittakaavassa ilman lääkekustannusten merkittävää kasvua.

Säästöjen aikaansaamiseksi biosimilaariin on siirryttävä mahdollisimman nopeasti sen tultua markkinoille. Hintakilpailun seurauksena halvin vaihtoehto voi lopulta olla joko biosimilaari tai sen viitevalmiste. Lisäksi tulisi harkita tarkkaan uusien hoitojen käyttöönottoa ja punnita, saadaanko lisäkustannukselle vastineeksi hoidollista hyötyä.

Onko biosimilaarien käyttö siis järkevää?

Biosimilaarit ovat yhtä tehokkaita ja turvallisia kuin niiden viitevalmisteet. Fimean suosituksen mukaan biosimilaarit ja niiden viitevalmisteet ovat

keskenään vaihtokelpoisia, jolloin avohoidossa lääkkeen määrääjälle avautuu mahdollisuus vaikuttaa merkittävästi lääkeshoidon kustannuksiin hoidon laadusta tinkimättä ja potilaan kustannuksia lisäämättä.

Nykyinen lääkekorvausjärjestelmä ei kannusta biosimilaarien käyttöön avohoidossa, koska kallista lääkeshoitoa saavan potilaan kustannukset säilyvät samana. Suomessa viranomaiset eivät toistaiseksi ole ohjeistaneet biosimilaarien käyttöä, ja lääkärjärjestöistä ainoastaan Suomen Reumatologinen Yhdistys on julkaissut oman suosituksensa. Se on periaatteessa myönteinen ja korostaa lääkärin keskeistä roolia alkuperäislääkkeen vaihdossa biosimilaariin.

Lääkärin autonomian kannalta on tärkeää, että lääkkeen määrääjät osoittavat kykynsä tehdä sellaisia lääkevalintoja, jotka myös tulevaisuudessa turvaavat potilaalle mahdollisimman hyvän lääkeshoidon terveydenhuollon resurssien puitteissa. Pallo on siis selkeästi lääkkeen määrääjillä. ●

- Ebbers H, Chamberlain P. Interchangeability. An insurmountable fifth hurdle? *GaBI J* 2014; 3: 88–93.
- Ebbers H, ym. The safety of switching between therapeutic proteins. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12: 1473–85.
- Ekman N, Kurki P. Biosimilaarit – lääkealan kuuma peruna 2013. *Sic!* 2013; 3(1): 28–31.
- European Medicines Agency. European public assessment reports. www.ema.europa.eu
- The global biologicals market. www.gabionline.net
- Kurki P, ym. Miksi biosimilaarit kannattaa ottaa käyttöön? *Suom Lääkäril* 2016; 71(3): 147–51.
- Merikoski M, Enlund H. Biologisten lääkkeiden käyttö Suomessa. *Sic!* 2014; 4(1): 46–7.
- PhRMA 2013. 2013 Report: Medicines in Development: Biologics. www.phrma.org
- Sauerborn M, ym. Immunological mechanism underlying the immune response to recombinant human protein therapeutics. *Trends Pharmacol Sci* 2010; 31: 53–9.
- Suomen Reumatologisen Yhdistyksen (SRY) kannanotto biosimilaarilääkkeisiin (biologisiin kopiolääkkeisiin). www.reumatologinenyhdistys.fi
- Weise M, ym. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood* 2014; 124: 3191–6.



BIOSIMILAARI-INFORMAATIOTA INNOKYLÄSSÄ

Lääkeinformaatioverkoston toimijat ovat koonneet Innokylään linkkejä, joiden takaa löytyy tietoa siitä, mistä biosimilaareissa on kyse. Listalla ei ole lääkevalmistekohtaisia linkkejä. Koonnin tavoitteena on auttaa eri toimijoita löytämään luotettavaa tietoa biosimilaareista.

Tietoa biosimilaareista -kooste löytyy Innokylästä lääkeinformaatioverkoston verkostotyökalun puolelta, Työskentely-välilehdeltä:

www.innokyla.fi/web/verkosto763311/biosimilaari-informaatiota



LUOTETTAVAN
LÄÄKETIEDON
PUOLESTA
Lääkeinformaatioverkosto

