



Fimea kehittää,  
arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 5/2019

## BIOLOGISTEN LÄÄKKEIDEN LÄÄKEVAIHTO APTEEKEISSA

Näkemyksiä mahdollisesta  
lääkevaihdoista ja siihen liittyvistä  
lääkitysturvallisuustekijöistä

fimea

---

# BIOLOGISTEN LÄÄKKEIDEN LÄÄKEVAIHTO APTEEKEISSA – NÄKEMYKSIÄ MAHDOLLISESTA LÄÄKEVAIHDOSTA JA SIIHEN LIITTYVISTÄ LÄÄKITYSTURVALLISUUSTEKIJÖISTÄ

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 5/2019

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2019

## Julkaisija

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA  
Puh. vaihde: 029 522 3341  
www.fimea.fi

## Jakelutiedot

www.fimea.fi/tietoa\_fimeasta/julkaisut

ISBN 978-952-7299-03-6

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7143 (verkkójulkaisu)

## KÄSIKIRJOITTAJAT

### Hanna Tolonen

Proviisori, tohtorikoulutettava, tutkija  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Kliinisen farmasian ryhmä, Farmakologian ja lääkehoidon osasto, Farmasian tiedekunta, Helsingin yliopisto  
HUS Apteekki, HUS Helsingin yliopistollinen sairaala  
*Sidonnaisuudet: apurahat (Yliopiston apteekki) luento-palkkiot (Farmasian oppimiskeskus, Inspecta Oy, Newlcon, Sakky, Suomen Proviisoriyhdistys), kongressimatkat (Roche Oy, University hospital of Heidelberg, Deutsche Krankenhaus gesellschaft), lisenssitulot ja tekijänpalkkiot (Kustannus Oy Duodecim). Ei julkaisuun liittyviä sidonnaisuuksia.*

### Pekka Kurki

LKT, sisätautien ja reumatologian erikoislääkäri, tutkimusprofessori emeritus  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
*Ei julkaisuun liittyviä sidonnaisuuksia.*

### Marja Airaksinen

FaT, professori  
Kliinisen farmasian ryhmä, Farmakologian ja lääkehoidon osasto, Farmasian tiedekunta, Helsingin yliopisto  
*Sidonnaisuudet: johtokunnan/hallituksen jäsenyys (Yliopiston apteekki 2007–2017). Ei julkaisuun liittyviä sidonnaisuuksia.*

### Katri Hämeen-Anttila

FaT, dosentti, tutkimus- ja kehittämispäällikkö  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
*Ei julkaisuun liittyviä sidonnaisuuksia.*

### Päivi Ruokoniemi

LT, kliinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri, ylilääkäri  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
*Ei julkaisuun liittyviä sidonnaisuuksia.*

Kiitämme projektiryhmän jäseniä (**liite 1**) tutkimuksen suunnitteluun ja toteutukseen osallistumisesta sekä haastatteluihin osallistuneita tutkimukseen osallistumisesta.

# SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ .....	4	4.1	Biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihto sisältää potentiaalisia riskejä sekä mahdollisuuksia lisätä lääkehoidon rationaalisuutta .....	26
RESUMÉ .....	6	4.1.1	Biologisten lääkkeiden lääkevaihdon etuja .....	26
EXTENDED ENGLISH SUMMARY .....	8	4.1.2	Biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihtoon liittyvät potentiaaliset lääkitysturvallisuusriskit ja riskien pienentäminen .....	27
<b>MÄÄRITELMÄT .....</b>	<b>16</b>	4.2	Biologisten lääkevalmisteiden soveltuvuus lääkevaihtoon .....	30
<b>1 JOHDANTO .....</b>	<b>18</b>	4.3	Vaihtovälin vaikutus lääkitysturvallisuuteen ja lääkemarkkinoihin .....	32
1.1 Biologiset lääkkeet .....	19	4.4	Erlaisia käytäntöjä biologisten lääkkeiden lääkevaihtoon .....	33
1.2 Biosimilaarit .....	19	4.5	Tehtävät ja vastuut .....	34
1.3 Suhtautuminen biologisten lääkkeiden automaattiseen lääkevaihtoon kansainvälisesti .....	20	4.6	Apteekkien väliset erot edellytyksissä toteuttaa biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihtoa ..	35
1.4 Biosimilaarien lääkevaihdon tilanne Suomessa .....	21	4.6.1	Farmaseuttisen henkilökunnan tarvitsema tuki lääkevaihdon toteuttamiselle .....	37
<b>2 SELVITYKSEN TAVOITTEET .....</b>	<b>22</b>	<b>5 SUOSITUKSET .....</b>	<b>39</b>	
<b>3 SELVITYKSEN TOTEUTUS .....</b>	<b>23</b>	<b>LÄHTEET .....</b>	<b>40</b>	
3.1 Menetelmä .....	23	<b>LIITTEET .....</b>	<b>43</b>	
3.2 Haastateltavien valinta ja rekrytointi .....	23			
3.3 Haastatteluihin osallistujat ja aineiston kerääminen .....	23			
3.4 Aineiston analyysi ja raportointi .....	24			
3.5 Selvityksen eettisyys .....	24			
3.6 Menetelmän pohdintaa .....	24			
<b>4 TULOKSET JA POHDINTA .....</b>	<b>26</b>			

# TIIVISTELMÄ

---

**Tolonen H, Kurki P, Airaksinen M, Hämeen-Anttila K, Ruokoniemi P. Biologisten lääkkeiden lääkevaihto apteekeissa. Näkemyksiä mahdollisesta lääkevaihdoista ja siihen liittyvistä lääkitysturvallisuustekijöistä. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 5/2019. 49 s. ISBN 978-952-7299-03-6.**

Lääkkeiden kokonaisymyynti on kasvanut Suomessa 2010-luvulla. Vuonna 2017 kokonaisymyynti oli lähes 3,1 miljardia euroa. Tukkuhinnoilla mitattuna kymmenen euromääräisesti myydyimmän lääkeaineen joukossa oli kahdeksan biologista lääkettä. Useimmille näistä on olemassa kopioita, niin sanottuja biosimilaareja, jotka on osoitettu laadun, tehon ja turvallisuuden osalta vertailukelpoisiksi alkuperäislääkkeidensä kanssa. Biosimilaarien käyttöönotto synnyttää biologisten valmisteiden välistä hintakilpailua, millä on merkittäviä kansantaloudellisia vaikutuksia.

## Miksi tämä selvitys tehtiin?

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea on linjannut, että biosimilaarit ovat vaihtokelpoisia ja hoidollisesti samanarvoisia terveydenhuollon ammattilaisen (lääkäriin) avulla ja valvonnassa. Biosimilaarien käyttöönotto avohoidossa on kuitenkin ollut vähäistä. Rationaalisen lääkehoidon toimeenpano-ohjelmassa todettiin, että toteutetut säädösmuutokset ja informaatio-ohjaus eivät ole olleet riittäviä biosimilaarien käyttöönoton edistämiseksi.

Tämän selvityksen tavoitteena oli kartoittaa näkemyksiä avohoidossa käytettävien biologisten lääkevalmisteiden mahdollisesta lääkevaihdoista apteekeissa erityisesti lääkitysturvallisuuden varmistamisen näkökulmasta.

## Miten selvitys toteutettiin?

Suomalaisten lääkealan toimijoiden, lääkehoidon toteutukseen osallistuvien tahojen ja potilasjärjestöjen näkemyksiä avohoidossa käytettävien biologisten lääkkeiden lääkevaihtoon selvitettiin teemahaastatteluissa syksyllä 2018 (n=32 yksilö-, pari- tai ryhmähaastattelua, n=62 henkilöä). Analyysissä aineistoista tunnistettiin tekijät, jotka täytyy huomioida, mikäli biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihtoa apteekeissa harkittaisiin toteutettavaksi.

## Tulokset ja pohdinta

Osa haastatelluista suhtautui lääkevaihtoon kielteisesti. He joko näkivät paljon riskejä lääkevaihdoissa tai eivät edelleenkään luottaneet biosimilaarien ja alkuperäislääkkeiden ja niiden viitevalmisteiden terapeuttiläiseen samanarvoisuuteen. Tämä korostaa tarvetta kehittää kaikkien lääkehoitoon osallistuvien toimijoiden biosimilaariosaamista jatkossa. Osa haastateltavista katsoi, että lääkevaihto voisi olla mahdollista joidenkin vuosien kuluttua, kun taas osa haastateltavista piti suomalaista apteekkijärjestelmää sopivana myös biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihdon toteuttamiseen jo nyt.

Suurimpana hyötynä nähtiin biologisten lääkkeiden lääkevaihdon aikaansaamat lääkesäästöt yhteiskunnalle. Lisäksi käyttämällä edullisempia biologisia lääkkeitä voitaisiin mahdollistaa biologinen hoito suuremmalle potilasjoukolle. Taloudellisten hyötyjen lisäksi haastatteluissa tunnistettiin lääkehoidon sujuvuuteen liittyviä etuja.

Haastatteluissa esille nostetut keskeiset potentiaaliset riskit liittyivät lääkehoidon jatkuvuuteen, puutteellisesta opastuksesta ja ristiriitaisesta informaatiosta johtuviin väärinkäsityksiin sekä tuotteen jäljitettävyyteen mahdollisten haittojen ilmetessä.

Tulosten perusteella kunkin biosimilaarivalmisteen vaihtokelpoisuus tulisi arvioida erikseen Fimeassa ottaen huomioon lääkkeen käyttöaiheet sekä antolaitteen vastaavuus alkuperäislääkkeeseen verrattuna. Biologisten lääkkeiden lääkevaihdoissa tulee keskeiseksi myös vaihtojen ajoitus, jossa täytyy jatkossa erikseen huomioida niin lääketieteellisiä, käytännöllisiä kuin lääkemarkkinoiden toimivuuteenkin liittyviä tekijöitä. Haastattelujen ja viranomaispohdinnan

perusteella ei kuitenkaan nähty estettä lääkevaihdon apteekeissa tilanteissa, joissa potilaalle aloitetaan uusi biologinen lääkehoito.

Haastattelussa todettiin, että mahdollisen biologisten lääkkeiden lääkevaihdon myötä erityisesti laiteohjauksessa lääkehoitoon osallistuvien terveydenhuollon ammattilaisten tehtävät ja vastuut muuttuisivat nykyisestä käytännöstä. Eri apteekkien valmiudessa toteuttaa biologisten lääkkeiden lääkevaihtoa nähtiin koulutuksen ja kehittämisen tarvetta. Apteekeilla on kuitenkin jo voimassaolevan lääkelain mukaisesti velvollisuus neuvoilla ja opastuksella varmistaa lääkkeen oikea ja turvallinen käyttö. Tämä koskee kaikkia toimitettavia lääkevalmisteita, myös kaikkia biologisia lääkevalmisteita ja niiden antolaitteita.

## **Päätelmät**

Selvityksen perusteella biologisten lääkkeiden lääkevaihdon käyttöönotto on mahdollista, mutta edellyttäisi huolellista suunnittelua ja mahdollisesti asteittaista toteuttamista. Tavoitteena tulisi olla lääkitysturvallisuuden varmistaminen järjestelmällä, joka ei tarpeettomasti kuormita vaihdon osapuolia, mutta mahdollistaa kustannusvaikuttavan lääkehoidon toteutumisen niin yksilön kuin yhteiskunnankin näkökulmasta ilman, että potilaan lääkehoidon vaikeavuus kärsii.

# RESUMÉ

---

**Tolonen H, Kurki P, Airaksinen M, Hämeen-Anttila K, Ruokoniemi P. Utbyte av biologiska läkemedel på apotek – synpunkter på utbytet av läkemedel och därmed förknippade faktorer kring medicinerings säkerheten. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 5/2019. 49 s. ISBN 978-952-5624-03-6.**

Den totala försäljningen av läkemedel har vuxit i Finland under 2010-talet. År 2017 var totalförsäljningen närmare 3,1 miljarder euro. Mätt i partipris fanns åtta biologiska läkemedel bland de tio mest sålda läkemedlen, räknat i euro. För de flesta av dessa finns det kopior, så kallade biosimilarer, som i fråga om kvalitet, effekt och säkerhet har visats vara jämförbara med de motsvarande originalläkemedlen. Införandet av biosimilarer leder till priskonkurrens mellan biologiska preparat, vilket har betydande samhällsekonomiska konsekvenser.

## Varför gjordes den här utredningen?

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea har tagit som riktlinje att biosimilarna är utbytbara och behandlingsmässigt likvärdiga under uppsikt och med hjälp av yrkesutbildad hälso- och sjukvårdspersonal (läkare). Införandet av biosimilarer i öppenvården har emellertid varit obetydligt. I Programmet för genomförande av rationell läkemedelsbehandling konstaterades att de verkställda författningsändringarna och informationsstyrningen inte har varit tillräckliga för att främja införandet av biosimilarer.

Syftet med den här utredningen var att kartlägga synpunkterna på eventuellt utbyte på apoteken av biologiska läkemedelspreparat som används inom öppenvården, i synnerhet med avseende på ett säkerställande av medicinerings säkerheten.

## Hur gjordes utredningen?

Vi utredde synpunkterna på utbyte av biologiska läkemedel inom öppenvården bland de finländska aktörerna inom läkemedelsbranschen, dem som deltar i läkemedelsbehandling och patientorganisationerna i temaintervjuer hösten 2018 (n=32 individuella, par- eller gruppintervjuer, n=62 personer). I en analys identifierades de faktorer som måste beaktas ifall man överväger utbyte av biologiska läkemedelspreparat på apoteken.

## Resultat och diskussion

En del av de intervjuade ställde sig negativa till utbyte av läkemedel. Antingen såg de en mängd risker med utbytet eller så litade de fortfarande inte på den terapeutiska likvärdigheten hos biosimilarer och originalläkemedlen och deras referenspreparat. Det här understryker behovet av att i fortsättningen utveckla biosimilarkunskapen hos alla de aktörer som deltar i läkemedelsbehandling. En del av de intervjuade ansåg att läkemedelsutbyte kan vara möjligt om några år, medan andra tyckte att det finländska apotekssystemet redan nu är lämpligt även för utbyte av biologiska läkemedelspreparat.

Den största nyttan såg man i de läkemedelsbesparingar för samhället som utbyte av biologiska läkemedel åstadkommer. Dessutom kan man genom att använda förmånligare biologiska läkemedel möjliggöra en biologisk behandling för en större skara patienter. Utöver den ekonomiska nyttan såg man också fördelarna med en smidig läkemedelsbehandling.

De viktigaste potentiella riskerna som togs upp i intervjuerna hade att göra med kontinuiteten i läkemedelsbehandlingen, missförstånd på grund av bristfällig handledning och motstridig information samt med preparatets spårbarhet ifall av eventuella negativa effekter.

På basis av resultaten bör utbytbarheten hos varje biosimilarpreparat utvärderas separat på Fimea med beaktande av indikationerna för läkemedlet samt administreringsanordningens motsvarighet till originalläkemedlet. Vid utbyte av biologiska läkemedel blir också tajmningen av utbytena viktig, och man måste i fortsättningen separat beakta såväl medicinska och prak-

tiska faktorer som att läkemedelsmarknaden fungerar. Utifrån intervjuerna och myndighetsöverbågandena ser det inte ut att finnas några hinder för läkemedelsutbyte på apoteken i situationer där en ny biologisk läkemedelsbehandling av en patient inleds.

I intervjuerna konstaterades det att eventuellt utbyte av biologiska läkemedel leder till förändrade uppgifter och ansvar för den hälso- och sjukvårdspersonal som deltar i läkemedelsbehandling, i synnerhet när det gäller instrumenthandledningen. Man såg ett behov av utbildning och utveckling i de olika apotekens beredskap att genomföra utbyte av biologiska läkemedel. Apoteken har emellertid redan en skyldighet enligt den gällande läkemedelslagen att med råd och vägledning se till att ett läkemedel används på ett riktigt och säkert sätt. Det här gäller alla läkemedelspreparat som ska expedieras, också alla biologiska läkemedel och deras administreringsanordningar.

### Slutsatser

På basis av utredningen är det möjligt att införa utbyte av biologiska läkemedel, men det förutsätter omsorgsfull planering och eventuellt ett gradvist genomförande. Målet bör vara att trygga läkemedelssäkerheten med ett system som inte i onödan belastar dem som utbytet gäller, men som möjliggör en kostnadseffektiv läkemedelsbehandling både för individen och för samhället, utan att läkemedelsbehandlingens verkan och effektivitet lider.

# EXTENDED ENGLISH SUMMARY

---

**Tolonen H, Kurki P, Airaksinen M, Hämeen-Anttila K, Ruokoniemi P. Automatic substitution of biological medicines at pharmacies. Views on potential automatic substitution and the related medication safety aspects. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 5/2019. 49 p. ISBN 978-952-5624-03-6.**

The total sales of medicines have grown in Finland during the 2010s. In 2017, the total sales were nearly EUR 3.1 billion. Measured at wholesale prices in euros, there were eight biological medicines among the ten best-selling medicinal products in Finland. For most of them, there are copies available that are also known as biosimilars, which have been proven to be comparable with their reference medicines as far as their quality, efficacy and safety are concerned. The uptake of biosimilars will initiate price competition between biological preparations, which has significant implications on the national economy.

## Why was this survey conducted?

According to the Programme of Prime Minister Juha Sipilä's Government (2015–2019), a Rational Pharmacotherapy Action Plan was implemented in Finland, one objective of which was the promotion of the uptake of biosimilars. However, the uptake of biosimilars in ambulatory care has remained sparse. Consequently, the Action Plan noted that the information-based guidance provided to date and the concurrently implemented legislative amendments were not sufficient to promote the uptake of biosimilars.

Following the entry into force of a decree in the beginning of 2017, Finnish doctors have been obligated to prescribe a more affordable comparable and alternative (similar) biological medicine if available. However, according to a recent study conducted by Fimea, it appears that doctors do not perceive the current regulations as sufficiently binding (Sarnola et al. 2019). Additionally, the fact that the difference in price between a biological reference medicine and its biosimilar is perceived as being too small reduces the willingness to prescribe biosimilars.

The bioequivalence that is a necessary precondition for the interchangeability of biological preparations is already demonstrated for the biosimilar and its reference product as part of the biosimilar development process. Consequently, the Finnish Medicines Agency Fimea has outlined that biosimilars are interchangeable and therapeutically equivalent with the help, and under the supervision, of a health care professional (medical doctor). Automatic substitution at pharmacies has not yet been applied to biological medicines in ambulatory care in Finland other than with regard to parallel-imported and parallel-distributed products.

The purpose of this survey was to map out views on the potential automatic substitution of the biological medicines used in ambulatory care, especially from the point of view of safeguarding medication safety.

## Material and methods

The views of Finnish pharmaceutical operators and patient organisations on the automatic substitution of the biological medicines used in ambulatory care were studied with semi-structured interviews conducted in the autumn of 2018 (a total of 32 individual, pair or group interviews with 62 people participating in them). The views of the following operators were considered relevant to the study: pharmacies, prescribers, nurses, patients/clients/medicine users, the pharmaceutical industry, pharmaceutical wholesalers, authorities and hospital pharmacies. In the analysis, factors that need to be taken into account if the automatic substitution of biological medicinal products at pharmacies would be considered were identified from the material.

## Results and discussion

The interviewees who were most critical of the possibility of automatic substitution saw a lot of risks in the substitution that could not be reasonably mitigated by any means. Some of the interviewees maintained that there is not yet enough experience available on biosimilars, so



automatic substitution would not be relevant at this point but could be possible after a few years. Some of the interviewees considered the Finnish pharmacy system suitable also for implementing the automatic substitution of biological medicinal products. Special appreciation was given to the qualified pharmaceutical personnel working at pharmacies.

The pharmaceutical savings to society were perceived as the greatest benefit resulting from the automatic substitution of biological medicines (**Table A**). Additionally, the use of more affordable biological medicines could make it possible to provide biological treatment to a larger group of patients. In addition to the economic benefits, benefits associated with the smoothness of pharmacotherapy were also identified in the interviews.

**Discussion of the results from the authorities' point of view:** The potential automatic substitution of biological medicines will not bring any immediate economic benefit to a patient who is already receiving biological medicinal treatment. In Finland, biological medicinal products are, as a rule, eligible for special reimbursement and/or very expensive, for which reason the purchases of biological medicinal products are largely reimbursed to the patients out of the health insurance. However, there is obvious potential for savings in the pharmaceutical expenditure of society which, in turn, enables the uptake of novel, usually expensive, medicines.

**Table A.** *Benefits raised in the interviews that could relate to automatic substitution of biological medicines.*

Benefit arising from substitution and its description	
<b>Pharmaceutical savings</b>	
	Society saves in medicine costs.
<b>Treatment becomes possible for a larger number of people</b>	
	Lower prices may improve the patients' willingness and ability to use self-injected biological products.
	New patients can be provided with access to medicinal treatment.
	Patients may start biological treatment earlier.
	New pharmacotherapies can be taken up with the savings obtained.
<b>Smoothness of pharmacotherapy</b>	
	Patients may receive a three-month dose of medicines at the same time if the price of the product falls sufficiently.
	The treatment can be smoothly continued with another product if the reimbursability of the product used by the patient changes.
	The treatment can be smoothly continued with another product if the product used by the patient is not available.
	Substitution could improve immediate availability if the pharmacies were aware of which product is to be supplied.
	The falling of prices may increase the pharmacy's willingness to keep the products in stock.

A number of risks associated with the substitution of biological medicines were also identified in the interviews (**Table B**). The risk of discontinuation of pharmacotherapy for different reasons was perceived as significant, and the risk of overlapping medication was also considered possible. According to the interviewees, the differences in the accompanying materials related to biological medicines could also confuse the patient. Potential problems with the traceability of the products were also raised.

**Table B.** *Medication safety risks identified in the interviews that may be related to the automatic substitution of biological medicinal products, and potential means for mitigating the risks raised in the interviews.*

Risk description	Example	Risk mitigation
<b>The patient's pharmacotherapy is discontinued momentarily or permanently</b>		
The patient does not trust the new medicinal product	<ul style="list-style-type: none"> <li>The substitution comes as a surprise at a pharmacy.</li> <li>The patient receives conflicting information about the substitution</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consistent, positive attitude towards substitution in health care and at different pharmacies</li> <li>A proactive discussion on the substitution with the patient by a physician and a nurse</li> </ul>

Risk description	Example	Risk mitigation
	<ul style="list-style-type: none"> <li>from different health care professionals.</li> <li>The patient has obtained considerable benefit from the reference product and does not want to substitute it.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Supplementary training on biosimilars for health care professionals</li> </ul>
The patient experiences adverse reactions as a result of substitution	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reactions to an excipient used in the preparation</li> <li>Nocebo effect</li> <li>Large-scale substitution may reveal problems that were not previously detected</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consistent, positive attitude towards substitution in health care and at different pharmacies</li> <li>The patient knows where to contact in case of problems</li> <li>Substitution is avoided at the commencement of medicinal treatment</li> <li>The success of the medicinal treatment is monitored</li> <li>Post-marketing control of medicinal products</li> </ul>
Concern about losing the efficacy of the medicine	<ul style="list-style-type: none"> <li>The formation of pharmaceutical antibodies is accelerated as a result of the substitution</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>The patients are monitored</li> <li>A substitution interval is defined for biological medicinal products that would be longer than in generic substitution</li> </ul>
The patient is unable or incapable of using the dosing device correctly	<ul style="list-style-type: none"> <li>The patient experiences the new device as difficult to use</li> <li>The device is unsuitable for the patient (handicap, visual impairment)</li> <li>The dose is wasted</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pharmaceutical advice, injection instruction</li> <li>A substitution interval is defined for biological medicinal products that would be longer than in generic substitution</li> <li>Assessment of the interchangeability of devices in a regulatory process</li> <li>Ban on substitution imposed by a physician when necessary</li> <li>Checking of the ability to use the device at every pharmacy visit</li> </ul>
The medicinal product is not available	<ul style="list-style-type: none"> <li>The pharmacy does not have the product in stock</li> <li>The product is not available in Finland</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dispensing of biological medicinal products at the pharmacy by a separate appointment</li> <li>Mandatory reserve supplies of biological medicines</li> <li>Implementation of substitution in such a way as to allow pharmaceutical companies to anticipate the markets (cf. the length of the chosen substitution interval)</li> </ul>
<b>The patient uses two medicines concurrently</b>		
Similar/different packaging and names	<ul style="list-style-type: none"> <li>Difficult names of the active substance</li> <li>Trade names that differ from one another</li> <li>Established trade name</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Substitution is marked on the new packaging with a substitution sticker</li> <li>Pharmaceutical advice at the pharmacy</li> <li>Use of model devices when providing pharmaceutical advice (visuality)</li> </ul>
The patient does not understand that a substitution has been made	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patients with polypharmacy, the elderly, patients with cognitive impairment</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ban on substitution imposed by a physician when necessary</li> <li>It is ensured in connection with the pharmacy's pharmaceutical advice that the patient/medicine administrator understands the substitution</li> <li>The new product is not dispensed too early so that the patient will not have two overlapping medicines concurrently available at home</li> </ul>
The patient has two prescriptions for the same active substance	<ul style="list-style-type: none"> <li>The patient has a prescription for the reference product and another one for a biosimilar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cancellation of the old prescription at the pharmacy upon dispensing</li> </ul>
<b>The patient becomes confused with the supporting material received</b>		
There may be differences in the written material received by the patient	<ul style="list-style-type: none"> <li>The patient receives a wealth of material concerning different products</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Generic, harmonised risk minimisation material</li> </ul>
The availability of supplementary materials may vary product-by-product	<ul style="list-style-type: none"> <li>The pharmaceutical company provides supplementary material, such as internet pages, storage and transport boxes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No risk mitigation means were proposed in the interviews</li> </ul>
<b>The product used cannot be traced if problems occur</b>		
If the patient gets adverse reactions, the product cannot be traced	<ul style="list-style-type: none"> <li>The physician is not aware which product and batch the patient has used</li> <li>Established trade name</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Checking of the trade name of the supplied medicinal product from the Prescription Centre</li> <li>Development of information systems in such a way that the batch number of the supplied product will also be registered in the digital Kanta prescription service*</li> <li>Deployment of the Medicines Verification System (automation of the recording of the supplied batch)</li> </ul>

Risk description	Example	Risk mitigation
Delayed onset of adverse reactions to a biological medicinal product	<ul style="list-style-type: none"> <li>The preparation causing the adverse reaction cannot be determined</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A substitution interval is defined for biological medicinal products that would be longer than in generic substitution</li> <li>The substitution is carried out for patients whose treatment is in balance</li> </ul>
<b>The patient is not provided with any substitution-related counselling from the pharmacy</b>		
Those acting on behalf of the patient	<ul style="list-style-type: none"> <li>The medicine can be collected on the patient's behalf by a family member, for example</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Written material</li> <li>Ban on substitution imposed by a physician</li> </ul>
New ways of dispensing the medicine	<ul style="list-style-type: none"> <li>The patient may collect the medicine from a 'smart box' at their convenience</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No risk mitigation means were proposed in the interviews</li> </ul>
<b>The patient has no access to health care if problems occur</b>		
Substitution increases the number of patient contacts with health care	<ul style="list-style-type: none"> <li>Substitution may give rise to concerns for the patient and a need to discuss the substitution in health care</li> <li>The patient contacts a doctor in order to have a ban on substitution imposed</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>The patient's trust in the new product is confirmed</li> <li>Pharmaceutical advice</li> </ul>
*Please refer to <a href="http://www.kanta.fi">www.kanta.fi</a>		

**Discussion of the results from the authorities' point of view:** Many of the comments made in the interviews suggest that objective information on the comparability of biological reference medicines and their biosimilars has not reached all the pharmaceutical operators well enough. This is evidenced, for example, by the comments on the as yet unknown safety concerns related to large-scale substitution, and on the acceleration of the development of pharmaceutical antibodies.

There is currently more than ten years of experience in the use of biosimilars. There is also a wealth of experience and published information on one-off switches between a reference medicine and its biosimilar. In these studies, the substitution of the reference medicine by a biosimilar has not increased immunogenicity. However, the information available on recurring substitutions remains sparse to date, but the available research data does not give cause for concern. Additionally, antibody assays can be used after substitution to monitor therapy in the same way as before the substitution.

The pharmacological time profile of the potential adverse effects of biological medicinal products and the burden caused by the substitution to the patient and pharmacies should be taken into account when the potential implementation of automatic substitution is assessed. This can be influenced by defining a longer substitution interval for biological medicines than for generic products. In this case, for example, linking potential adverse effects with the product that potentially caused them would be easier in practice.

The starting point is that switching from a reference medicine to its biosimilar or vice versa will only be carried out when the patient has achieved a satisfactory therapeutic response with the original pharmacotherapy. This is to avoid interpreting the symptoms that patients easily experience at the commencement of any pharmacotherapy as resulting from substitution. As it is, the biosimilar will be just as good and just as bad as the corresponding reference medicine.

### Medicines information

Based on the research data available on generic substitution, informing patients and ensuring the consistency of the medicines information received from different sources is of crucial importance when the automatic substitution of biological preparations is considered.

Biological medicines often have statutory risk minimisation material intended for the patient and/or health care professionals to promote the safe use of the medicine. The new regulatory guidelines require that the risk minimisation materials for biosimilars are as similar as possible to those of the reference product. Furthermore, the material must be as generic as possible, and no commercial elements are allowed in the material.

However, there are also materials approved under the old guidelines still in use that may differ from one another and make a strong reference to the trade name of the product. However, when the materials are updated, the materials of reference products and biosimilars will be harmonised with regard to their appearance as well, which should reduce patient confusion in substitution situations in particular. Thus, an EU-wide will to harmonise the risk minimisation materials is a factor contributing to medication safety from the perspective of potential automatic substitution.

### **Administration devices**

The usability of administration devices is tested as part of the product development aiming at marketing authorisation, and the suitability of the administration device is assessed by the authorities at the marketing authorisation stage. However, for the time being, functional similarity between the administration device of a reference medicine and that of its biosimilar is not assessed as part of the biosimilar marketing authorisation process, due to which clinically significant and/or user-experience related differences in their operation are possible.

Clinically significant dose variations are possible in substitution if the patient is not provided with sufficient guidance on the use of the new administration device. However, most biological medicines have a gradual dose response, so the clinical significance of temporary, small dose variations remains minor. In insulin therapy, the therapeutic range is narrow, so even small dose variations are clinically significant. However, in insulin therapy, the patient's therapeutic response is continuously monitored by blood glucose measurements. Any significant differences in medication safety between the dosing device of the reference medicine and that of the biosimilar should nevertheless be taken into account when the interchangeability of the product is assessed.

According to the Medicines Act currently in force in Finland (395/1987, section 57b), the prescriber of the medicinal product may forbid substitution on medical or therapeutic grounds by making an entry to that effect in the prescription. Similar consideration would also be possible for the prescriber in the event of a substitution of biological products in cases where, for example, the patient has been diagnosed with a sensitivity to excipients. In the substitution of biological medicinal products, the prescriber's consideration also includes an assessment of the patient's ability to replace the administration device safely.

In the case of substitution, the patient should, if necessary, be provided with instruction on the use of the administration device at the pharmacy. However, if the medicine is collected on the patient's behalf by someone else or dispensed in a new way, the pharmaceutical personnel at the pharmacy will have limited opportunities to check whether the patient is able to use the administration device correctly. This challenge pertains to current pharmaceutical advice as well, but its significance may be pronounced in the potential automatic substitution of biological medicinal products.

### **Traceability**

In connection with the supply of biological medicines, the pharmacy is already required to ensure that the batch number of a biological medicine supplied to the customer can be determined for a period of five years after the supply of the medicine. In February 2019, a package-specific unique identifier was also introduced in the EU, which improves the traceability of medicines intended for human use.

In general, the traceability of biosimilars and their reference medicines is good at the product level, and biosimilar batches are not any more difficult to trace than batches of the reference medicine. Where necessary, the doctor may check the trade name of the product supplied from the pharmacy from the national e-prescription centre.

### **Other concerns**

Other challenges were also raised in the interviews that relate to the current generic substitution practice and would therefore not be specific to the substitution of biological medicines. Examples include concerns about the concurrent use of overlapping medicines and the shortage of resources in health care in situations where problems related to substitution arise.

According to the interviewees, the factors affecting the suitability of a biological medicinal product for automatic substitution include the characteristics of the active substance, the composition, quality, intended use and route of administration of the medicinal product, and the special characteristics of the administration device (**Table C**).

**Table C.** *Views expressed in the interviews on the characteristics of a biological medicinal product that should be taken into account when the suitability of the product for automatic substitution is assessed, completed with the regulatory authority's remarks.*

Description of the characteristic	Regulatory authority's remarks on the characteristics raised in the interviews
When the size and complexity of the molecule increases, the medicine will be less suitable for substitution	The similarity of the characteristics of the biosimilar and the reference medicine is already ensured in the marketing authorisation process.
The narrow therapeutic range of the medicinal substance may result in severe consequences in the event of dosing errors	Those biological medicines with a marketing authorisation for which biosimilars are/will be available usually have a wide therapeutic range (e.g. infliximab) or their therapeutic response can be monitored by the patient (e.g. insulins). However, the possibility of a clinically significant dosing error should always be assessed when deciding on product specific substitution.
Potential substitution-related immunogenicity	The similarity of the immunogenicity of a biological medicinal product and its biosimilar is already ensured in the marketing authorisation process. So far, no increase in immunological adverse effects has been observed in connection with switches between products.
Excipients included in the product	The suitability of excipients for clinical use is evaluated in the medicinal product's marketing authorisation process. However, in practice, there may be differences between the excipients used in interchangeable products the same way as between the products currently included within the range of generic substitution. If the patient is aware of any sensitivity related to the excipients used in the product, the attending physician should prohibit substitution on medical grounds.
Proteins included in the product	It is ensured as part of the marketing authorisation process that the active substance (protein) contained in the biosimilar is highly similar to the active substance of the reference medicine.
Quality of biosimilars in general	Evaluated as part of the marketing authorisation process. The same quality criteria apply to all biological medicines, including reference medicines and their biosimilars.
Variation between batches	There may be a certain degree of intrinsic variation between different manufacturing batches of all biological medicines owing to the complexity of their structure and the production method.
Products that are frequently dosed are better suited for substitution, because the user of the medicine will easier develop a routine for it.	There is currently no research data available on the role of the development of a routine as opposed to safe implementation of the automatic substitution of biological medicines. Furthermore, biological reference medicines and their biosimilars are administered in the same way. Therefore, when suitability for substitution is assessed, rather than the method of administration, the key issue will be the suitability of the administration devices for substitution.
Differences in indications and extrapolation of the indication	As a rule, a biosimilar authorised in the EU is granted the same indications as approved for its reference medicine and only insofar as its efficacy and safety can, with sufficient certainty, be expected to be comparable in the extrapolated indications as well.
Ease of use	Any differences in the usability of the dosing devices of the products should be taken into account when suitability for substitution is assessed.
Similarity with other interchangeable devices	Any differences in the safety of use of the dosing devices of the products should be taken into account when suitability for substitution is assessed.
Suitability to different patient groups	Any differences in the suitability of the dosing devices of the products to different patient groups should be taken into account when suitability for substitution is assessed.
Ancillaries accompanying the device	A product with a marketing authorisation is usable as such and does not require other ancillaries. The ancillary products and services offered by the pharmaceutical industry are not relevant insofar as substitution is concerned.
Possibility for self-monitoring and adjusting the dose where necessary	The characteristic is relevant in situations where the replacement of the administration device could involve clinically significant dose variation and should therefore be taken into account when suitability for substitution is assessed.
Development of other products in the therapeutic range and the possibility of switching to another medicinal substance where necessary	In the opinion of the authorities, the characteristic is not relevant insofar as substitution is concerned.
Nationally implemented risk minimisation material related to the marketing authorisation	According to the current regulatory guidelines, the risk minimisation material for a biosimilar should be generic and as similar as possible to that of its biological reference product. However, materials approved under the old guidelines are still in use, and their appearances may vary between biological medicinal products that are otherwise mutually comparable. However, when the materials are updated, these appearances will be harmonised as well.

Short substitution interval was considered to impair medication safety. In particular, the mastering of a new administration device, problems with product- and batch-specific monitoring and traceability, the wealth of product-specific materials received by the patient, and the characteristics related to the pharmacology of the product were perceived as risks posed by a short substitution interval. On the other hand, the interviewees also pointed out that if the substitution interval is too long, the whole idea of automatic substitution may suffer, as there will not be enough competition between products.

The interviewees raised the possibility of starting the patient's medicinal treatment with a bio-similar, either in such a way that a physician prescribes the medicinal product based on the active substance of the biological medicinal product (generic prescription) or that the product prescribed by a physician is substituted at the pharmacy by a more affordable similar product when the first prescription is dispensed. However, some of the interviewees noted that the uptake of biosimilars in new treatments only is not a very effective way to promote the use of biosimilars.

The interviewees noted that following the potential substitution of biological medicines, the duties and responsibilities of health care professionals involved in medicinal treatment, especially in device advice, would change from the present.

**Discussion of the results from the authorities' point of view:** Under the current Medicines Act (395/1987), Finnish pharmacies are required to ensure, through advice and guidance, the correct and safe use of the medicine. This applies to all medicinal products supplied, including all biological medicinal products. However, based on the interviews, it appeared that there is still uncertainty as to the responsibilities concerning injection instruction and ensuring the correct and safe use of the administration device of the biological medicine, and cooperation between pharmacies and health care organisations has not necessarily been agreed upon. From the point of view of safeguarding medication safety, it would be most practical that, even in the case of potential automatic substitution, the patient would have the opportunity to receive guidance already in the health care unit in the use of the administration device for the product the patient will actually use.

Deciding the length of the substitution interval for biological medicinal products and how it is to be instructed is critical if a decision is made to implement the automatic substitution of biological medicinal products at pharmacies. Although there is currently no scientific evidence or clear theoretical basis for immunogenicity provoked by a short substitution interval, neither is there any extensive experience on recurring automatic substitution with a short substitution interval implemented in long-term treatment.

When the substitution interval is determined, not only medical, but also administrative and practical aspects need to be considered. From a medical point of view, the proper time to carry out the substitution is when the patient's therapeutic response with the currently used medicinal product is in balance and satisfactory. On the other hand, when a new medicinal treatment is started, the substitution can be carried out automatically at the pharmacy when the first medicine package is collected with no medical impediments involved with the treatment phase.

## Recommendations

Based on this survey, Fimea holds that it is possible to implement the automatic substitution of biological medicines at pharmacies gradually while safeguarding medication safety subject to the following conditions:

1. Fimea determines the clinical and practical interchangeability of biological medicines. This also includes an assessment of the functional similarity of the administration devices.
2. The substitution is carried out at pharmacies. The pharmacies ensure that the existing legal obligation to provide the customer with pharmaceutical advice is duly fulfilled when any biological medicinal product is dispensed. This also includes guidance on the correct and safe use of the administration device of the medicinal product concerned. Where necessary, the expertise of pharmacy personnel must be supported by means of new tools and systems that guide the safe implementation of the substitution.
3. The substitution is always carried out at the pharmacy upon commencement of a new biological medicinal treatment when the first prescription is dispensed. For an existing medicinal treatment, the medically justifiable substitution interval could be one year, for

example. However, the prescriber may exercise discretion and forbid automatic substitution for medical or therapeutic reasons the same way as in the current generic substitution.

4. The correct and safe use of the administration device is also ensured at pharmacies if the medicine is collected on the patient's behalf by someone else or dispensed in a new way.
5. It is ensured between pharmacies and other health care units that the patient is provided with both consistent medicines information and guidance in the use of the administration device for the product the patient will actually use.
6. The flow of information between the parties involved in medicinal treatment (doctor, nurse, pharmacy personnel) is more effective and structured than at present.
7. Biosimilar competence of all those who are involved in medicinal treatment (doctor, nurse, pharmacy personnel) is developed by ensuring the availability of, and access to, objective biosimilar information by means of both basic and supplementary education and training. Administration device competence is also to be ensured.

Based on the survey, the uptake of automatic substitution of biological medicines is possible, but careful planning and possibly gradual implementation would be required. The objective should be to safeguard medication safety by means of a system that will not unnecessarily burden the parties involved in the substitution, but allows for cost-effective medicinal treatment from an individual and societal point of view without compromising the effectiveness of the patient's medicinal treatment.

**Further reading:**

Sarnola K et al. Uptake of biosimilars in Finland – Physicians' views. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 4/2019.

# MÄÄRITELMÄT

---

## Antolaite

Antolaite on väline lääkkeen annostelemiseksi potilaalle.

## Apteekki

Lääkehuollon toimintayksikkö, jonka toimialaan kuuluvat lääkkeiden vähittäismyynti, jakelu ja valmistus sekä lääkkeisiin liittyvä neuvonta ja palvelutoiminta (Läkelaki 395/1987)

## Avohoito

Palvelut, jotka järjestetään muualla kuin laitoshoidon tuottavissa yksiköissä, kuten sairaalan tai terveyskeskuksen vuodeosastolla tai sosiaalihuollon laitoksessa. Avohoidon palveluissa korostuu henkilön omaehtoinen vaikutusmahdollisuus palvelujen järjestämiseksi (Sosiaali- ja terveysministeriön asetus 1806/2009).

## Avohoidon lääke

Avohoidon lääkkeellä tarkoitetaan lääkettä, joka voidaan toimittaa asiakkaalle avohuollon apteekista ja jonka käyttö tai käyttökuntoon saattaminen ei vaadi sairaalamaisia olosuhteita.

## Biologinen lääke

Biologiset lääkevalmisteet sisältävät yhtä tai useampaa vaikuttavaa ainetta, joka on biologinen aine ja biologisen lähteen valmistama tai peräisin biologisesta lähteestä (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2018a)

## Biosimilaari (similar biological medicinal product)

Biologinen lääke, joka on kehitetty samankaltaiseksi ja vertailukelpoiseksi alkuperäislääkkeenä tunnetun, EU:ssa myyntiluvan saaneen biologisen viitevalmisteensa kanssa (European Medicines Agency 2014, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2018 b). Biosimilaari sisältää samaa vaikuttavaa ainetta kuin alkuperäislääke, mutta sen eri versiota. Biosimilaari on yhtä tehokas, turvallinen ja laadukas kuin sen viitevalmiste.

## Lääkehoitoprosessi (pharmacotherapy process)

Toimintojen kokonaisuus, johon sisältyvät potilaan lääkehoidon tarpeen arviointi ja lääkkeen valinta, lääkkeen toimittaminen, potilaan motivointi, neuvonta ja sitouttaminen lääkehoitoon, lääkkeen annostelu ja antaminen, hoidon seurannan järjestäminen, tulosten arviointi sekä tiedonkulun varmistaminen potilaan ja hoitoon osallistuvien tahojen välillä (Sosiaali- ja terveysministeriö 2011).

## Lääkeneuvonta

Asiakkaan tai potilaan ja terveydenhuollon ammattilaisen välinen neuvottelu, jossa ammattilainen tukee asiakkaan selviytymistä lääkehoidosta huomioimalla asiakkaan henkilökohtaiset tarpeet (Hakkarainen ja Airaksinen 2001, Sosiaali- ja terveysministeriö 2011).

## Lääkevaihto apteekissa (automaattinen lääkevaihto)

Suomessa apteekki vaihtaa lääkärin määräämän lääkkeen edullisempaan samaa vaikuttavaa ainetta sisältävään valmisteeseen Fimean laatimaan vaihtokelpoisten valmisteiden listaan perustuen, ellei lääkäri tai lääkkeen ostaja kiellä vaihtoa. Lääkevaihto tuli voimaan 1.4.2003 ja sitä täydennettiin viitehinta-järjestelmällä 1.4.2009 (Sosiaali- ja terveysministeriön asetus 210/2003, Kansaneläkelaitos 2018a).



Apteekissa farmaseutin tai proviisorin tulee varmistua, että asiakas on tietoinen lääkevaih-  
dosta ja korvaavasta valmisteesta (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2016).

### **Lääkitysturvallisuus** (medication safety)

Turvallisuus, joka liittyy lääkkeiden käyttöön. Se sisältää terveydenhuollossa toimivien orga-  
nisaatioiden ja yksilöiden periaatteita ja käytäntöjä, joiden tavoitteena on varmistaa tervey-  
denhuollon ja lääkehoidon turvallisuus ja suojella potilasta vahingoittumasta. Se sisältää myös  
toimenpiteitä, joiden tavoitteena on lääkkeiden käyttöön liittyvien haittatapahtumien ehkäise-  
minen, välttäminen ja korjaaminen (Stakes ja Lääkehoidon kehittämiskeskus Rohto 2006).

### **Rationaalinen lääkehoito**

Rationaalinen lääkehoito on vaikuttavaa, turvallista, laadukasta, taloudellista ja yhdenver-  
taista (Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö 2019 a).

### **Rationaalisen lääkehoidon toimeenpano-ohjelma**

Rationaalisen lääkehoidon toimeenpano-ohjelma on pääministeri Sipilän hallitusohjelman mu-  
kainen hanke, jonka tarkoituksena on parantaa potilaan kokonaisvaltaisen hoidon toteutu-  
mista, parantaa ihmisten toimintakykyä sekä luoda edellytykset kustannustehokkaalle lääke-  
hoidolle niin potilaan kuin yhteiskunnan näkökulmista (Valtioneuvoston kanslia 2015, Sosiaali-  
ja terveystieteiden ministeriö 2018).

### **Vaihtokelpoisuus** (interchangeability)

Lääkevalmisteiden tieteellisen dokumentaation vertailun pohjalta määritelty mahdollisuus  
vaihtaa valmiste toiseen valmisteeseen, mikäli se täyttää seuraavat edellytykset: valmisteet  
sisältävät 1) samaa vaikuttavaa ainetta, 2) saman määrän, 3) samassa lääkemuodossa, kui-  
tenkin tietyn edellytyksin esimerkiksi kapseli voidaan vaihtaa tablettiin tai tabletti kapseliin, 4)  
valmisteiden biologinen samanarvoisuus on osoitettu asianmukaisesti ja 5) valmisteiden tera-  
peuttinen leveys ja muut turvallisuuteen vaikuttavat tekijät mahdollistavat vaihdon (Lääkealan  
turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2018 c).

### **Viitehintajärjestelmä**

Lääkevaihtoa täydentävä, lääkekuluja hillitsevä järjestelmä (Lääkelaki 395/1987, Kansanelä-  
kelaitos 2018b), jossa Kela maksaa lääkekorvauksen enintään viitehinnasta, jonka Lääkkei-  
den hintalautakunta määrittelee kolmen kuukauden välein järjestelmään kuuluville lääkkeille.  
Järjestelmään kuuluvat lääkkeet määrittellään Fimean laatimassa luettelossa keskenään vaihtokelpoisista valmisteista (Lääkelaki 395/1987). Kustannussäästöt syntyvät lääkevaihdon li-  
säksi valmisteiden välisen hintakilpailun lisääntymisestä. Mikäli asiakas kieltää lääkevaihdon,  
hän joutuu maksamaan viitehinnan yllittävän osuuden kokonaan itse (Lääkelaki 395/1987,  
Kansaneläkelaitos 2018b).

### **Viitevalmiste biosimilaarikehityksessä**

Euroopan unionissa myyntiluvallinen biologinen valmiste, jonka biosimilaarin kehittäjä on val-  
linnut biosimilaarikehitysohjelmassaan valmisteeksi, johon verraten biosimilaarin teho, turval-  
lisuus ja laatu arvioidaan vertailututkimusten avulla (European Medicines Agency and Euro-  
pean Commission 2017).

# 1 JOHDANTO

Lääkkeiden kokonaisymyynti on kasvanut Suomessa 2010-luvulla. Vuonna 2017 kokonaisymyynti oli lähes 3,1 miljardia euroa (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea ja Kansaneläkelaitos 2018). Kasvua edelliseen vuoteen verrattuna oli 0,4 %, mikä oli hieman vähemmän kuin aikaisempina vuosina.

Biologiset lääkevalmisteet ovat kalliita ja niiden käyttöön liittyy suuria ja jatkuvasti kasvavia kustannuksia. Vuonna 2017 kymmenen euromääräisesti myydyimmän lääkeaineen joukossa oli tukkuhinnoilla mitattuna kahdeksan biologista lääkettä, jotka aiheuttivat yhteensä yli neljännesmiljardin euron kustannukset (**taulukko 1**). Myydyimpänä biologisena lääkeaineena on jo vuosia ollut avohoidossa käytettävä adalimumabi. Myös pääasiassa avohoidossa käytettävät glargininsuliini ja etanersepti kuuluvat myydyimpien lääkeaineiden joukkoon.

**Taulukko 1.** *Tukkuhinnoilla euromääräisesti mitattuna kymmenen myydyintä lääkeainetta Suomessa vuonna 2017 (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea ja Kansaneläkelaitos 2018).*

Lääkeaine	Tukkumyynti (tuhatta euroa)
Nikotiini	54 532
Adalimumabi	43 960
Infliksimabi	38 327
Rituksimabi	35 080
Ihmisen normaali immunoglobliini intravaskulaariseen käyttöön	33 585
Glargininsuliini	29 064
Ibuprofeeni	29 044
Etanersepti	27 502
Trastutsumabi	24 813
Hyytymistekijä VIII	24 277

Lääkekustannuksia on pyritty hillitsemään monin eri keinoin. Vuonna 2003 Suomessa otettiin käyttöön lääkevaihto, jossa lääkärin määräämä lääke vaihdetaan apteekissa edullisempaan, samaa lääkeainetta sisältävään valmisteeseen, ellei lääkäri tai lääkkeen ostaja kiellä vaihtoa (Lääkelaki 395/1987, Sosiaali- ja terveysministeriön asetus 210/2003, Kansaneläkelaitos 2018 a). Lääkevaihtoa täydennettiin vuonna 2009 viitehintajärjestelmällä, joka on tälläkin hetkellä lääkekorvausten maksuperuste (Lääkelaki 395/1987, Kansaneläkelaitos 2018 b). Myös hintakilpailun lisääminen viitehintajärjestelmässä, lääkevaihdon laajentaminen, lääkkeiden erityiskorvausluokkien uudelleenarviointi, riskinjakomenettelyn käyttö, lääkehävikin vähentäminen ja biosimilaarien käyttöönoton edistäminen on tunnistettu keinoiksi, joilla lääkekustannusten kasvua voidaan rajoittaa (Ruskoaho 2016).

Lääkevaihto- ja viitehintajärjestelmän perustana on Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen neljännesvuosittain vahvistama luettelo keskenään vaihtokelpoisista lääkevalmisteista (Lääkelaki 395/1987). Vaihtokelpoisuuden edellytyksenä on, että lääkevalmisteissa on sama määrä samaa vaikuttavaa ainetta, ne ovat biologisesti samanarvoisia ja niillä on sama lääkekuoto (tietyn poikkeuksin) (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2018 c). Vaihtokelpoisiksi ei ole määritelty lääkevalmisteita, joilla on erityisen kapea terapeuttinen leveys, eikä valmisteita, joiden annostelussa voi ilmetä merkittävää potilaskohtaista vaihtelua antolaitteen käytön vuoksi. Tämän vuoksi esimerkiksi inhaloitavat astmalääkkeet ovat olleet vaihtokelpoisuuden ulkopuolella lukuun ottamatta rinnakkaistuonti- ja rinnakkaisjakeluvaihteluita.

## 1.1 Biologiset lääkkeet

Biologiset lääkkeet ovat hyvin monimuotoinen lääkeryhmä, johon kuuluu muun muassa rokotteita, verivalmisteita ja yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettuja bioteknologisia valmisteita. (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2018 a). Bioteknologiset valmisteet kuuluvat Euroopan Unionissa keskitetyn myyntilupajärjestelmän piiriin (Euroopan parlamentti ja neuvosto 2004).

Bioteknologisesti valmistettujen lääkkeiden tuotantotavasta ja rakenteen monimutkaisuudesta johtuen lääkevalmisteen tuotantoerien välillä ilmenee luontaista vaihtelua (European Medicines Agency and European Commission 2017). Tuotantoerien väliset erot korostuvat erityisesti tuotantoprosessin muutosten yhteydessä. Kun tuotantoprosessi muuttuu, valmistajan on osoitettava, että muutokset ei vaikuta biologisen valmisteen kliiniseen tehoon tai turvallisuuteen (International Conference on Harmonisation ICH 2004). Bioteknologisten valmisteiden elinkaaren aikana näitä vertailtavuustutkimuksia tehdään useita ja niiden laajuus riippuu tuotantoprosessin muutoksen laajuudesta. Monoklonaalisia vasta-aineita sisältäville valmisteille toteutetaan keskimäärin 1,8 vertailtavuustutkimuksia edellyttävää muutosta vuodessa (Vezer ym. 2016). Vertailtavuustutkimuksia on sovellettu pitkään ilman erityisiä ongelmia (International Conference on Harmonisation ICH 2004).

## 1.2 Biosimilaarit

Maailmanlaajuisesti tarkasteltuna uusia versioita jo tunnetuista biologisista lääkeaineista voidaan kehittää eri maissa hyvin erilaisia vaatimuksia noudattaen. Biosimilaarilla tarkoitetaan tässä yhteydessä niitä biologisten lääkevalmisteiden uusia versioita, jotka on hyväksytty EU:ssa hyväksytyjen normien mukaisesti.

Biologisen lääkkeen patenti- ja tietosuojien päätyttyä on mahdollista tuoda markkinoille biosimilaareja, jotka sisältävät samaa vaikuttavaa ainetta kuin viitevalmisteena toimiva biologinen alkuperäislääke (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2018 b). Kysymyksessä on tuote, joka sisältää vaikuttavan aineen uuden version, ja jonka teho, turvallisuus ja laatu on osoitettava myyntilupahakemuksessa vertailukelpoiseksi viitevalmisteen kanssa (European Medicines Agency 2014). Tällöin kaikkia farmakologisia, toksikologisia sekä teho- ja turvallisuustutkimuksia ei tarvitse toistaa. Biosimilaarien kehityksifilosofia on siis erilainen kuin uusilla vaikuttavilla aineilla tai rinnakkaislääkevalmisteilla (geneeriset valmisteet). Kemiallisesti syntetisoiduilta rinnakkaislääkkeiltä vaaditaan yleensä vain vaikuttavien aineiden osoitettu samanlaisuus ja kliinisissä tutkimuksissa osoitettu biologinen samanarvoisuus viitevalmisteen kanssa.

Bioteknologisesti valmistetut biosimilaarit hyväksytään keskitetyssä myyntilupamenettelyssä. Ensimmäinen biosimilaari sai myyntiluvan Euroopan unionissa vuonna 2006. Tällä hetkellä lähes kaikille eniten kustannuksia aiheuttaville biologisille lääkkeille on olemassa biosimilaari (European Medicines Agency 2018, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea ja Kansaneläkelaitos 2018). Tämän selvityksen haastattelujen alussa Suomessa markkinoilla olleet biosimilaarit on lueteltu **liitteessä 2**.

### Biosimilaarien vaihtokelpoisuus

Biologisten valmisteiden vaihtokelpoisuuden edellytyksenä oleva biologinen samanarvoisuus osoitetaan biosimilaarille ja sen alkuperäisvalmisteelle jo osana biosimilaarikehitystä. Biosimilaarikehitykseen sisältyy lisäksi usein myös kliinisiä tutkimuksia, joissa alkuperäislääke vaihdetaan biosimilaariin ja joskus biosimilaari alkuperäisvalmisteeseen (Kurki ym. 2017). Näissä tutkimuksissa on tehty vaihtoja useilla sadoilla somatropiini-, epoetiini alfa-, infliksimabi-, filgrastiimi-, ja glargininsuliini- hoidetuilla potilailla. Mitään vaihtoon liittyviä ongelmia ei ole havaittu.

Yksittäisten vaihtojen turvallisuus on kliinisissä vaihtotutkimuksissa osoittautunut hyväksi (Inotai ym. 2017, Cohen ym. 2018, McKinnon ym. 2018). Viime aikoina on julkaistu myös tutkimuksia, jotka sisältävät useita vaihtoja (Blackwell ym. 2015, Griffiths ym. 2017, Blauvelt ym. 2018). Näissä filgrastiimilla sekä adalimumabi- ja etanerseptivalmisteilla tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu eroja tehossa, turvallisuudessa tai immunogeenisyydessä.

Tanskassa sekä infliksimabin että etanerseptin alkuperäisvalmisteet suositeltiin kansallisella tasolla vaihdettaviksi niiden biosimilaareihin. Rekisteritutkimusten perusteella vaihtoihin ei liittynyt merkittäviä ongelmia vuoden seurannassa (Glintborg ym. 2017, Glintborg ym. 2019). Norjassa tehty suuri satunnaistettu vaihtotutkimus (n=482 potilasta) osoitti, että alkuperäinen

infliksi-mabi voitiin vaihtaa biosimilaariin turvallisesti tehoa menettämättä (Jørgensen ym. 2017). Norjassa biologiset lääkevalmisteet kilpailutetaan kansallisesti samanaikaisesti sekä avohoitoon että sairaalahoitoon. Tämän seurauksena alkuperäiset valmisteet on siellä vaihdettu laajasti biosimilaareihin.

Useimmat merkittävät EU:n kansalliset lääkevirastot, mukaan luettuna Fimea, ovat todenneet biosimilaarit ja niiden viitevalmisteet keskenään vaihtokelpoisiksi (Medicines for Europe 2019 ja Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2018 d). Lääkevaihdot ovat kriittisen tärkeitä lääkekustannusten hillitsemisessä, koska pääosa biologisten lääkkeiden kustannuksista syntyy jo hoidon piirissä olevien potilaiden lääkkeitä.

### 1.3 Suhtautuminen biologisten lääkkeiden automaattiseen lääkevaihtoon kansainvälisesti

Biosimilaarien ja niiden viitevalmisteiden vaihtokelpoisuus on yleisesti hyväksytty EU:ssa, mutta suhtautuminen apteekkeissa toteutettavaan automaattiseen lääkevaihtoon on hyvin kirjavaa (Larkin ym. 2017). Biosimilaarien ja niiden viitevalmisteiden automaattinen lääkevaihto on lainsäädännöllisesti mahdollista vain harvoissa EU:n jäsenvaltioissa (esimerkiksi Ranska, Viro ja Puola), mutta käytännössä se ei toteudu missään maassa (Moorkens ym. 2017). Kansainvälisen kirjallisuuden perusteella pieni osa Euroopan maista olisi kuitenkin jo implementoimassa käytäntöihinsä avohoidossa käytettävien biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihto (Larkin ym. 2017, Moorkens ym. 2017). Käynnissä olevan tai suunnitellun lääkevaihdon menettelyistä ja laajuudesta on kuitenkin vain vähän julkaistua tietoa. Ranskassa lääkevaihto on lainsäädännön puitteissa mahdollista niille potilaille, jotka saavat ensimmäisen lääkemääräyksen sellaiselle biologiselle lääkevalmisteelle, jolla on biosimilaari markkinoilla sekä tilanteissa, joissa hoidon jatkuvuus tietyllä biosimilaarilla halutaan varmistaa (Moorkens ym. 2017).

Australia oli ensimmäinen valtio, joka laati selkeän ohjeistuksen biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihtoon apteekkeissa. Laajamittainen lääkevaihto apteekissa on ollut siellä mahdollista vuodesta 2015 (Ley 2015). Biologisten lääkevalmisteiden apteekkitason vaihtokelpoisuus arvioidaan valmistekohtaisesti ja päätöksessä otetaan tieteellisten vaatimusten lisäksi huomioon myös vaihdon käytännöllisyys (Australian Government, Department of Health 2018 a). Vaihtokelpoisuus osoitetaan "a-flag" -merkinnällä. Tällä hetkellä "a-flag" on Australiassa myyntiluvallisilla infliksi-mabi- ja etanersepti valmisteilla (Australian Government, Department of Health 2018 b). Valmisteen soveltuvuuden apteekkitason substituutioon päättää Pharmaceutical Benefits Advisory Committee PBAC. Soveltuvuuden arvioinnissa otetaan huomioon **taulukossa 2** esitetyt asiat. Mikäli biosimilaarin ja alkuperäisvalmisteen välillä on eroja esimerkiksi vahvuudessa tai annosteluyksiköiden määrässä, on mahdollista, että niitä ei arvioida vaihtokelpoisiksi apteekissa. Farmasian ammattilaiset voivat toimittaa lääkärin määräämän valmisteen sijasta edullisinta valmistetta potilaan suostumuksella, ellei lääkäri ole sitä erikseen kieltänyt.

**Taulukko 2.** *Australiassa käytössä oleva apteekkitason biologisten lääkevalmisteiden substituutiota varten biosimilaarivalmisteesta arvioitavat asiat (Australian Government, Department of Health 2018 a).*

Asiat, joita arvioidaan päätettäessä biosimilaarin soveltuvuudesta lääkevaihtoon Australiassa
Olemassa olevan tiedon perusteella biosimilaarin ja alkuperäislääkkeen välillä ei ole merkittäviä eroja kliinisessä tehossa ja turvallisuudessa
Australian lääkeviranomaisen TGA on luokitellut valmisteen biosimilaariksi
Mahdolliset potilasryhmät, joille vaihto olisi riski
Mahdolliset tutkimukset, jotka tukevat vaihtoa (switch) alkuperäisvalmisteen ja biosimilaarin välillä
Mahdolliset tutkimukset potilaista, joilla hoito on aloitettu biosimilaarilla
Käytännölliset asiat, kuten sama vahvuus tai annosteluyksiköiden määrä

Joissain maissa lääkevaihtoja on tehty biologisten alkuperäisvalmisteiden ja biosimilaarien välillä sairaaloiden lääkeshankintojen seurauksena. EU:n vakavien haittavaikutusten rekisteristä (EudraVigilance) ei ole kuitenkaan havaittavissa viitteitä biosimilaarien ja niiden viitevalmisteiden välisiin eroihin haittojen vakavuuden, esiintymistiheyden tai haittojen luonteen perusteella (European Medicines Agency and European Commission 2017).

Kansainvälinen farmasian järjestö (FIP) suhtautuu biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihtoon positiivisesti (International Pharmaceutical Federation 2018). Järjestön lääkevaihtoa kos-

kevassa kannanotossa edellytetään, että farmasian ammattilaisilla on käytössään riittävät tiedot valmisteiden sisältämistä apuaineista, niiden biologisesta samanarvoisuudesta sekä mahdollisista turvallisuustekijöistä. Lääketurvatoiminta tulee olla asianmukaisesti järjestetty ja terveydenhuollon toimijoiden tulee tehdä yhteistyötä biosimilaareja koskevassa koulutuksessa.

Tutkimuksia biologisten lääkevalmisteiden automaattisen apteekkilääkevaihdon lääkitysturvallisuustekijöistä ei ole löydetty (Falck 2019). Biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihtoa sivuavat tutkimukset ovat pääsääntöisesti lääkäreiden, potilaiden, farmasian ammattilaisten ja sidosryhmien asenteita arvioivia kyselytutkimuksia.

## 1.4 Biosimilaarien lääkevaihdon tilanne Suomessa

Suomessa Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea on linjannut, että biosimilaarit ovat vaihtokelpoisia ja hoidollisesti samanarvoisia terveydenhuollon ammattilaisen avulla ja valvonnassa (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2018 d). Tällä tarkoitetaan lääkärin tekemää vaihtoa, eikä Fimean linjauksessa oteta kantaa biologisten alkuperäislääkkeiden ja niiden biosimilaarien lääkevaihtoon apteekeissa.

Rationaalisen lääkehoidon toimeenpano-ohjelmassa pohdittiin keinoja avohoidossa käytettävien biosimilaarien määräämisen tukemiseen ja toteutettiin sekä informaatio- että säädösohjausta (Sosiaali- ja terveysministeriö 2018). Sitä edeltävästi Palveluvalikoimaneuvosto (PALKO) oli jo linjannut, että samaan terveysongelmaan kohdistuvista yhtä vaikuttavista ja yhtä turvallisista terveydenhuollon toimista julkisesti rahoitettuun palveluvalikoimaan kuuluu kokonaistaloudellisesti edullisin vaihtoehto. PALKO on suositellut, että biosimilaarit kuuluvat terveydenhuollon julkisesti rahoitettuun palveluvalikoimaan kokonaistaloudellisuuden periaatteen mukaisesti (Sosiaali- ja terveysministeriö 2019 b).

Keskeinen säädöstasolla toteutettu biosimilaarien käyttöönottoa edistävä ohjaus oli Sosiaali- ja terveysministeriön päivitetty asetus lääkkeen määräämisestä, joka tuli voimaan 1.1.2017 (Sosiaali- ja terveysministeriön asetus 1459/2016). Voimaantulon myötä lääkäriillä on ollut entistä suurempi vastuu huolehtia määräämänsä lääkehoidon tarpeellisuudesta ja sen kustannuksista. Tähän liittyi myös uusi edullisemmän vertailukelpoisen ja vaihtoehtoisen biologisen lääkkeen määräämisveloite.

Lääkevaihdot toteutuvat hyvin sairaaloiden lääkevalikoimien kilpailutuksissa myös Suomessa (Ahomäki ym. 2019). Rationaalisen lääkehoidon toimeenpano-ohjelmassa kuitenkin päädyttiin siihen, että toteutetut säädösmuutokset ja informaatio-ohjaus eivät riitä, kun halutaan muuttaa biosimilaarien määräämiskäytäntöjä avohoidossa nopeasti. Fimean toteuttaman tuoreen tutkimuksen mukaan vaikuttaakin siltä, että lääkkeenmäärääjät eivät koe nykyisiä säädöksiä riittävän velvoittavina (Sarnola ym. 2019). Lisäksi biologisen alkuperäislääkkeen ja biosimilaarin välinen liian pieneksi tulkittu hintaero vähensi lääkäreiden halukkuutta biosimilaarien määräämiseen.

Rationaalisen lääkehoidon toimeenpano-ohjelman perusteella mietittäväksi jäi, minkälaisilla uusilla ratkaisuilla lääkkeen määräämistä voitaisiin jatkossa ohjata kustannusvaikuttavampien hoitovaihtoehtojen käytön edistämiseksi (Sosiaali- ja terveysministeriö 2018). Tuoreen virkamiesraportin mukaan kustannusvaikuttavaa lääkehoitoa edistettäessä myös biologisten lääkevalmisteiden välisen hintakilpailun ylläpito ja lääkemarkkinoiden toimivuus edellyttävät toimenpiteitä, joiden osana lääkevaihdon kehittämistarpeitakin tulisi arvioida (Sosiaali- ja terveysministeriö 2019 c). Arvioinnille luo lisäpainetta myös muuttuvat lääkemarkkinat. Vuoden 2017 alussa sai EU:n alueella myyntiluvan ensimmäinen ns. geneerinen biologinen valmiste (vaikuttava aine etanersepti). Euroopan lääkeviranomaisen näkemys oli, että geneerisen biologisen valmisteen kaupan tulo voi hämmentää terveydenhuollon ammattilaisia ja lääkevaihdon toteuttamista apteekeissa, erityisesti huomioiden samanaikaisen biosimilaarien kaupanolon (European Medicines Agency 2016). Myyntiluvanhaltija ei toistaiseksi ole tuonut kysestä geneeristä biologista valmistetta Suomeen kauppaan, eikä sen asemaa osana lääkevaihtojärjestelmää ole siksi vielä tarvinnut pohtia. Apteekissa tapahtuvaa lääkevaihtoa ei ole vielä sovellettu Suomessa avohoidon biologisiin lääkkeisiin muutoin kuin rinnakkaisuutujen ja rinnakkaisjaeltujen valmisteiden osalta.

## 2 SELVITYKSEN TAVOITTEET

---

Tämän selvityksen tavoitteena oli kartoittaa näkemyksiä avohoidossa käytettävien biologisten lääkevalmisteiden mahdollisesta lääkevaihdosta erityisesti lääkitysturvallisuuden varmistamisen näkökulmasta.

# 3 SELVITYKSEN TOTEUTUS

---

## 3.1 Menetelmä

Suomalaisten lääkealan toimijoiden ja potilasjärjestöjen näkemyksiä avohoidossa käytettävien biologisten lääkkeiden lääkevaihtoon selvitettiin teemahaastatteluin syksyllä 2018.

Menetelmäksi valittiin puolistrukturoitu teemahaastattelu, joka soveltuu erityisesti tilanteisiin, joissa halutaan selvittää monipuolisesti näkemyksiä tutkittavasta asiasta (Hämeen-Anttila ja Katajavuori 2008, Hirsjärvi ja Hurme 2015). Menetelmä soveltuu myös hyvin sellaisten aiheiden tutkimiseen, joista ei ole aikaisempaa tutkimustietoa.

Haastattelurungossa oli neljä biologisten lääkkeiden lääkevaihtoa käsittelevää teemaa (**liite 3**): 1) suhtautuminen lääkevaihtoon, 2) vaihdon lääkitysturvallisuus, 3) toteuttamisen edellytykset ja näkökulmakohtaiset erityiskysymykset sekä 4) implementointi ja seuranta.

Haastattelurunko ja -materiaali testattiin yhdessä pilottihaastattelussa. Pilotin perusteella haastattelukutsuun lisättiin esimerkkikysymyksiä tukemaan haastateltavien valmistautumista haastatteluun. Lisäksi haastattelumateriaaleihin liitettiin haastattelussa käytettävien keskeisten termien (lääkevaihto, biosimilaari, lääkitysturvallisuus) määritelmät. Pilottihaastattelu sisällytettiin aineistoon.

## 3.2 Haastateltavien valinta ja rekrytointi

Seuraavien tahojen näkökulmat katsottiin tutkimuksen kannalta tärkeiksi: apteekit, lääkkeen määrääjät, sairaanhoitajat, potilaat/asiakkaat/lääkkeen käyttäjät, lääketeollisuus, lääketukku-liikkeet, viranomaiset ja sairaala-apteekit.

Haastateltavat rekrytoitiin ensisijaisesti ammatillisten järjestöjen ja yhdistysten, edunvalvontajärjestöjen sekä potilasjärjestöjen kautta (**liite 4**).

Haastattelukutsut lähetettiin sähköpostitse. Kutsuille tahoille annettiin mahdollisuus itse tunnistaa henkilöt, jotka osallistuvat haastatteluun ja päättää heidän lukumääränsä. Suoria henkilörekrytoiteja tehtiin tilanteissa, joissa se oli tarkoituksenmukaista (esimerkiksi osa viranomaishaastatteluista). Haastattelupyynnöitä lähetettiin yhteensä 38.

## 3.3 Haastatteluihin osallistujat ja aineiston kerääminen

Lähetetyistä haastattelukutsuista 32 (84 %) johti haastatteluun. Haastattelusta kieltäytyminen johtui yleensä joko siitä, että organisaation kautta ei löytynyt sopivaa henkilöä haastatteluun tai sopivaa haastatteluajankohtaa ei saatu järjestymään (erityisesti ryhmähaastattelut). Yhteen haastattelukutsuun ei vastattu lainkaan.

Haastatteluihin osallistui yhteensä 62 henkilöä (**taulukko 3**). Yksilöhaastatteluja oli 17, loput olivat joko pari- (n = 7) tai ryhmähaastatteluja (n = 8).

**Taulukko 3.** Haastatteluihin osallistuneiden (n = 62) ensisijaisesti edustamat näkökulmat ja haastattelujen lukumäärä.

Tausta	Haastattelujen lukumäärä (haastateltujen lukumäärä)
Apteekit	8 (15)
Lääkkeen määrääjät	7 (7)
Viranomaiset	7 (18)
Lääketeollisuus tai lääketukkuliike	6 (8)
Potilas / asiakas / lääkkeen käyttäjä	2 (5)
Sairaanhoidajat	1 (3)
Sairaala-apteekit	1 (6)
Yhteensä	32 (62)

Kaikilta haastateltavilta pyydettiin ennen haastattelua kirjallinen tietoinen suostumus sekä haastatteluun että haastattelun tallentamiseen nauhoitteena.

Haastattelujen aikana haastateltavilla oli käytössä taulukko Suomessa elokuussa 2018 kaupan olleista biosimilaareista (**liite 2**) ja EU:ssa myyntiluvallisista biosimilaareista, joista ei ollut tehty kauppaantuloilmoitusta. Kunkin haastattelun alussa haastattelija kävi läpi tärkeimmät haastattelussa käytettävät termit, jotta varmistuttiin siitä, että käsitteistö ei aiheuta väärinymmärryksiä. Haastateltavia kannustettiin kertomaan sekä omia että mahdollisia organisaation tai taustayhteisön näkemyksiä aihepiiristä.

### 3.4 Aineiston analyysi ja raportointi

Litterointiin erikoistunut yritys litteroi haastattelutallenteet sanasta sanaan. Litteroinnin yhteydessä aineistosta poistettiin yksittäisen henkilön tunnistetiedot. Tutkija tarkasti litteroinnin tarkkuuden ja oikeellisuuden.

Analyysissä aineistosta tunnistettiin tekijät, jotka täytyy ottaa huomioon, mikäli biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihtoa apteekeissa harkittaisiin. Tuloksiin poimittiin haastatteluista tyypillisiä lainauksia kuvaamaan haastateltavien näkemyksiä kustakin aiheesta.

Tuloksissa ei raportoida haastattelussa esiin nousseiden tekijöiden keskinäistä painoarvoa tai sitä, miten laajasti eri teemoista keskusteltiin haastatteluissa. Jokaisen aihealueen tulosten käsittelyn jälkeen niitä pohditaan viranomaisnäkökulmasta.

### 3.5 Selvityksen eettisyys

Haastattelut toteutettiin Tutkimuseettisen neuvottelukunnan eettisten ohjeiden mukaisesti. Eettistä ennakoarviointia ei haettu, sillä kaikilta haastateltavilta pyydettiin tietoinen kirjallinen suostumus, haastatteluun osallistui vain täysikäisiä ja haastattelussa ei käsitelty haastateltavien henkilökohtaisia terveystietoja (Tutkimuseettinen neuvottelukunta 2018).

Tutkimuksesta laadittiin tieteellisen tutkimuksen rekisteriseloste, jossa kuvattiin yksityiskohtaisesti tutkimukseen liittyvät tietosuojakysymykset, kuten kenellä oli pääsy aineistoihin sekä miten aineistoja säilytettiin tietoturvallisesti.

### 3.6 Menetelmän pohdintaa

Haastattelujen painopisteenä oli biologisten lääkevalmisteiden mahdollisen apteekissa tapahtuvan lääkevaihdon lääkitysturvallisuus, mutta haastatteluissa käsiteltiin myös muita mahdolliseen biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihtoon liittyviä asioita (**liite 3**). Tämä saattoi vaikuttaa haastatteluissa esiin nousseisiin teemoihin.

Haastatteluihin kutsuttiin mahdollisimman laajasti lääkealan ja lääkehoidon toteutukseen osallistuvia toimijoita ja potilasjärjestöjä. Haastatteluihin osallistuneet arvioivat mahdollista biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihtoa hyvin erilaisista näkökulmista, eikä aineiston saturoitumista tapahtunut.



Apteekkialan toimijat ja viranomaiset korostuivat haastateltavissa, vaikka haastattelujen lukumäärissä ero ei ollut yhtä iso. Molempien näkökulmien sisällä haastateltavien taustat olivat hyvin monipuolisia. Esimerkiksi apteekkialan haastateltavissa oli sekä edunvalvontajärjestöjen edustajia, että käytännön työtä tekeviä farmaseutteja, proviisoreita ja apteekkareita. Viranomaisten haastatteluissa pyrittiin saamaan näkökulmia niin vaihtokelpoisuuden arvioinnista, lainsäädännöstä, hinta- ja korvattavuusasioista kuin lääkealan toimijoiden valvonnasta. Teollisuuden ja tukkuliikkeiden edustajiksi valittiin teollisuuden edunvalvontaorganisaatioiden ja suurimpien lääketukuliikkeiden lisäksi lääkeyrityksiä, joilla on merkittävää tutkimus- ja tuotekehitystoimintaa Suomessa.

Potilaiden ja hoitajien vähäinen määrä haastatteluissa voi korostaa apteekkien, lääkkeenmääräajien, teollisuuden ja viranomaisten näkökulmia biologisten lääkevalmisteiden mahdollisesta apteekivaihdosta.

Pari- ja ryhmähaastatteluissa haastatteluihin osallistuvien vuorovaikutus voi vaikuttaa haastattelun tulokseen (Hämeen-Anttila ja Katajavuori 2008). Laadullisessa tutkimuksessa on huomioitava myös tutkijan vaikutus haastattelujen onnistumiseen ja aineiston tulkintaan analyysivaiheessa. Haastatteluaineiston analysoi yksi tutkija. Analyysistä ja alustavista tuloksista käytiin kuitenkin keskustelua projektiryhmässä prosessin eri vaiheissa.

# 4 TULOKSET JA POHDINTA

## 4.1 Biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihto sisältää potentiaalisia riskejä sekä mahdollisuuksia lisätä lääkehoidon rationaalisuutta

Haastateltavien näkemykset mahdollisesta biologisten lääkkeiden lääkevaihdesta vaihtelivat kriittisestä positiiviseen. Kaikkien kriittisimmin lääkevaihdon mahdollisuuteen suhtautuvat haastateltavat näkivät vaihdossa paljon riskejä, joita ei pystyttäisi kohtuullisesti pienentämään millään toimenpiteillä (luku 4.1.2).

Osa haastateltavista katsoi, että biosimilaareista ei ole vielä riittävää kokemusta, joten lääkevaihto ei tässä vaiheessa ole ajankohtainen. Kokemuksen kasvaessa apteekinvaihto arvioitiin kuitenkin mahdolliseksi joidenkin vuosien kuluttua.

Osa haastateltavista piti suomalaista apteekkijärjestelmää sopivana myös biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihdon toteuttamiseen. Erityisesti arvostettiin apteekkien koulutettua farmaseuttista henkilökuntaa. Lisäksi pidettiin hyvänä, että Suomessa on jo kohtuullisen pitkä kokemus lääkevaihdesta apteekissa, jolloin lääkevaihdon arvioitiin olevan tuttua sekä potilaille että terveydenhuollon henkilöstölle. Myös positiivisesti tai varovaisen positiivisesti lääkevaihtoon suhtautuvat haastateltavat tunnistivat lääkevaihtoon liittyvän potentiaalisia riskejä, jotka täytyy ottaa huomioon suunniteltaessa mahdollista biologisten lääkkeiden lääkevaihtoa (luku 4.1.2).

### 4.1.1 Biologisten lääkkeiden lääkevaihdon etuja

Apteeeissa tapahtuvan vaihdon suurimmaksi hyödyksi nähtiin haastatteluissa sen aikaansaamat lääkesäästöt yhteiskunnalle (taulukko 4). Lisäksi tunnistettiin, että käyttämällä edullisempia biologisia lääkkeitä voitaisiin mahdollistaa lääkehoito suuremmalle potilasjoukolla tai lääkehoidon aloittaminen aikaisemmassa vaiheessa sairautta. Eduksi nähtiin myös se, että muita uusia, kalliita lääkkeitä voitaisiin ottaa käyttöön lääkevaihdesta säästyvillä rahoilla.

Taloudellisten hyötyjen lisäksi haastatteluissa tunnistettiin lääkehoidon sujuvuuteen liittyviä etuja (taulukko 4). Lääkehoidon sujuvuus voisi parantua, jos valmisteiden hinnat laskisivat niin paljon, että potilaat voisivat saada kolmen kuukauden lääkkeet kerralla apteekista korvattuna. Myös mahdollisissa valmistekohtaisissa lääkekorvausmuutoksissa tai lääkkeen saatavuusongelmissa lääkevaihto mahdollistaisi lääkehoidon sujuvan jatkumisen. Biologisten lääkkeiden lääkevaihto voisi myös edistää apteekkien halua pitää valmisteita varastossa.

Osa haastateltavista katsoi, että yhteiskunta voi hyötyä biologisten lääkkeiden lääkevaihdesta, mutta yksilö ei saa siitä mitään etua.

**Taulukko 4.** Haastatteluissa (n = 32) esille nostettuja etuja, joita biologisen lääkkeiden mahdolliseen lääkevaihtoon liittyy tai voi liittyä.

Lääkevaihdon hyöty	Hyödyn kuvaus	Lainaus haastattelusta*
Kustannussäästöt	Yhteiskunta säästää lääkekustannuksissa.	"..tuossahan ihan kauheen isot rahat ois säästettävissä.." LÄÄ06
Hoito on mahdollista useammalle	Hintojen aleneminen voi parantaa potilaiden halukkuutta ja mahdollisuuksia käyttää itse pistettäviä biologisia valmisteita.	"..voi olla että potilaan hoitoon sitoutuminen on parempaa jos hän saa halvemman lääkkeen että onhan tää vähän ongelmaa tää kalliit biologiset lääkkeet ennen ku hoitokatot menee ja muuta.." HOI01
	Uusia potilaita voidaan saada biologisen lääkehoidon piiriin.	"..jos me saadaan näitä biosimilaareja enemmän käyttöön ja sitten hintaa alemmaksi niin me mahdollistetaan suuremmalle joukolla tätä käyttöä.." VIR15
	Potilailla voidaan aloittaa biologinen hoito aikaisemmassa vaiheessa sairautta.	"..et ehkei kauheesti sitä säästöä pitäis tässä vaan katsoa, vaan just sitä et miten pystytään sit hoitaa potilaita nykyistä aikaisemmassa vaiheessa.." TEO05
	Uusia lääkehoitoja voidaan ottaa käyttöön säästyvillä rahoilla.	"..saatavilla säästöillä pystyttäis mahdollistaa näitten innovatiivisten lääkkeiden tarjoaminen entistä useammille potilaille..." APT08

Lääkehoidon sujuvuus	Potilaat voivat saada kolmen kuukauden annoksen lääkkeitä kerralla, jos valmisteen hinta laskee riittävästi.	"Niin jos se laskis se hinta niin paljon et asiakas saisi sitä enemmän kotiinkin, ja toisaalta se ois asiakkaalle hyvä puoli et sen ei tarttis joka kuukausi käydä apteekissa." APT14
	Hoito voi sujuvasti jatkua toisella biologisella valmisteella, jos potilaan käyttämän valmisteen korvattavuus muuttuu.	"Mutta tässäkin tilanteessa [alkuperäisvalmisteen korvauksen poistuminen] kun miettii sitä että jos ois ollu lääkevaihto ja ois ollu mahdollista vaihtaa suoraan biosimilaariin niin tämä reseptinvaihtorumba ois ollu aika paljon pienempi." APT01
	Hoito voi sujuvasti jatkua toisella valmisteella, jos potilaan käyttämää valmistetta ei ole saatavilla.	".jos ne olis ikään kuin geneerisen vaihdon piirissä niin sillen se antais lisää työkaluja näihin häiriötilanteisiin." APT05
	Lääkevaihto voisi parantaa välitöntä saatavuutta, jos apteekit tietäisivät, mitä valmistetta toimitetaan.	". esimerkiksi tässä Neupogen-tapauksessa ois pitäny pitää neljä eri valmistetta että ei tiedä mitä lääkäri määrää, niin sitten tavallaan tarviikin olla se yks mitä vois sitten, jos asiakas haluaa niin saisi sen hoidon alkamaan." VIR18
	Hintojen aleneminen voi lisätä apteekin halukkuutta pitää valmisteita varastossa.	"Ja, toki riippuen minkä hintaluokan tuote on että jos sitä on apteekissa aina saatavilla esimerkiksi insuliineissa niin, kun sen saa sen lääkkeen heti mukaan niin asiakas voi ruveta sitä heti käyttämään se on aina plussaa..." APT01

\*Otteista poistettu täytesanoja luettavuuden parantamiseksi. LÄÄ=lääkkeen määrääjä, TEO=lääketeollisuus, APT=apteekit, VIR=viranomainen.

## Tulosten pohdinta viranomaisnäkökulmasta

Biologisten lääkkeiden mahdollinen lääkevaihto ei tuo välitöntä taloudellista hyötyä potilaalle, joka saa jo biologista lääkehoitoa. Biologiset lääkevalmisteet ovat pääsääntöisesti erityiskorvattavia ja/tai hyvin kalliita, minkä vuoksi biologisten lääkevalmisteiden ostot korvataan pitkälti potilaille sairausvakuutuksesta. Mahdollisuus säästää yhteiskunnan lääkemennoissa on kuitenkin ilmeinen, mikä edelleen mahdollistaa uusien, yleensä kalliiden alkuperäislääkkeiden käyttöönoton. Biosimilaari turvaa myös läkehoidon jatkuvuutta mahdollisten alkuperäislääkkeen saatavuusongelmien aikana.

### 4.1.2 Biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihtoon liittyvät potentiaaliset lääkitysturvallisuusriskit ja riskien pienentäminen

Haastatellut toivat esille useita biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihtoon liittyviä riskejä, jotka voisivat toteutuessaan vaikuttaa lääkitysturvallisuuteen erityisesti lääkkeen käyttäjän tasolla (**taulukko 5**). Toisaalta todettiin, että biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihtoon ei liity sellaisia riskejä, jotka eivät olisi mahdollisia jo tällä hetkellä lääkevaihdon (geneerisen substituution) piirissä olevilla lääkevalmisteilla.

Erilaisia keinoja, joilla biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihtoon liittyviä riskejä voitaisiin pienentää, tunnistettiin haastatteluissa useita (**taulukko 5**).

**Taulukko 5.** Haastatteluissa (n=32) tunnistettuja lääkitysturvallisuusriskejä, jotka voivat liittyä biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihtoon, ja haastatteluissa esille tulleita keinoja riskien pienentämiseksi.

Riski	Riskin kuvaus	Esimerkki	Riskin pienentäminen
<b>Potilaan lääkehoito keskeytyy hetkellisesti tai pysyvästi</b>	Potilas ei luota uuteen lääkevalmisteeseen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vaihto tulee yllätyksenä apteekissa</li> <li>Potilas saa ristiriitaista viestiä vaihdosta eri terveydenhuollon ammattilaisilta</li> <li>Potilas on saanut merkittävän hyödyn alkuperäisvalmisteesta eikä halua vaihtaa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yhtenäinen, myönteinen suhtautuminen vaihtoon terveydenhuollossa ja apteekissa</li> <li>Vaihtoa ennakoiva keskustelu potilaan sekä lääkärin ja hoitajan välillä</li> <li>Terveydenhuollon ammattihenkilöiden lisäkouluttaminen biosimilaareista</li> </ul>
	Potilas kokee vaihdon seurauksena haittavaikutuksia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reaktiot valmisteessa olevaan apuaineeseen</li> <li>Nosebo-vaikutus*</li> <li>Laajamittaisessa vaihdossa voi tulla ilmi ongelmia, joita ei ole havaittu aikaisemmin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yhtenäinen, myönteinen suhtautuminen vaihtoon terveydenhuollossa ja eri apteekista</li> <li>Potilas tietää, minne ottaa yhteyttä ongelmatilanteissa</li> <li>Vaihtoja vältetään uuden läkehoidon aloitusvaiheessa</li> <li>Seurataan potilaiden läkehoidon onnistumista</li> <li>Lääkevalmisteiden jälkivalvonta</li> </ul>
	Huoli lääkkeen tehon menettämisestä	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lääkevasta-aineiden muodostuminen nopeutuu vaihdon seurauksena</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Seurataan potilaita</li> <li>Määritellään biologisille lääkevalmisteille vaihtoväli, joka olisi pidempi kuin geneerisessä substituutiiossa</li> </ul>

Riski	Riskin kuvaus	Esimerkki	Riskin pienentäminen
	Potilas ei osaa tai pysty käyttämään antolaitetta oikein	<ul style="list-style-type: none"> <li>Potilas kokee, että uusi laite tuntuu vaikealta käyttää</li> <li>Laite ei sovellu potilaalle (kätet, näkökyky)</li> <li>Annos menee hukkaan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lääkeneuvonta, pistosopetus</li> <li>Määritellään biologisille lääkevalmisteille vaihtoväli, joka olisi pidempi kuin geneerisessä substituuksiassa</li> <li>Laitteiden vaihtokelpoisuuden arviointi viranomaisprosessissa</li> <li>Lääkärin tekemä vaihtokielto tarvittaessa</li> <li>Laitteen käytön osaamisen varmistaminen jokaisella apteekikäynnillä</li> </ul>
	Lääkevalmistetta ei ole saatavilla	<ul style="list-style-type: none"> <li>Apteekissa ei ole valmistetta varastossa</li> <li>Valmistetta ei ole Suomessa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biologisten lääkevalmisteiden toimittaminen apteekista erillisellä ajanvarauksella</li> <li>Biologisten lääkkeiden velvoitevarastointi</li> <li>Lääkevaihdon toteuttaminen siten, että lääkeyritykset voivat ennakoita markkinoita</li> </ul>
<b>Potilas käyttää kahta lääkettä päällekkäin</b>	Samankaltaiset / erilaiset pakkaukset ja nimet	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vaikeat vaikuttavan aineen nimet</li> <li>Toisistaan poikkeavat kauppanimet</li> <li>Vakiintunut kauppanimi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lääkevaihto merkitään uuteen pakkaukseen lääkevaihottaralla</li> <li>Lääkeneuvonta apteekissa</li> <li>Mallilaitteiden hyödyntäminen lääkeneuvonnassa (visuaalisuus)</li> </ul>
	Potilas ei ymmärrä, että vaihto on tehty	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monilääkityt potilaat, vanhukset, potilaan heikentynyt kognitio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lääkärin tekemä vaihtokielto tarvittaessa</li> <li>Apteekin lääkeneuvontatilanteessa varmistetaan, että potilas/ lääkkeen antaja ymmärtää vaihdon</li> <li>Uutta valmistetta ei toimiteta liian aikaisin, jolloin potilaalla ei ole kotona kahta päällekkäistä lääkettä saatavilla</li> </ul>
	Potilaalla on kaksi reseptiä samasta vaikuttavasta aineesta	<ul style="list-style-type: none"> <li>Potilaalla resepti alkuperäisvalmisteesta ja toinen resepti biosimilaarista</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Apteekissa vanhan reseptin mitätöinti toimitusvaiheessa</li> </ul>
<b>Potilas hämääntynyt saamistaan tukimateriaalista</b>	Potilaan saamista kirjallisissa materiaaleissa voi olla eroja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eri valmisteiden materiaalia kertyy potilaalle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Geneerinen, harmonisoitu riskinminimointimateriaali</li> </ul>
	Lisämateriaalien saatavuus voi vaihdella valmistetta	<ul style="list-style-type: none"> <li>Läkeyritys toimittaa valmistekohtaista lisämateriaalia, kuten internet-sivut, säilytys- ja kuljetuslaatikot jne.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Haastatteluissa ei ehdotettu riskin pienentämisen keinoja</li> </ul>
<b>Käytettyä valmistetta ei voida jäljittää ongelmatilanteissa</b>	Jos potilas saa haittoja valmisteesta, valmistetta ei voida jäljittää	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lääkärillä ei ole tiedossa mitä valmistetta ja mitä erää potilas on käyttänyt</li> <li>Vakiintunut kauppanimi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Toimitetun lääkevalmisteiden kauppanimen tarkistaminen Reseptikeskuksesta</li> <li>Tietojärjestelmien kehittäminen siten, että toimitetun valmisteiden eränumero kirjautuu myös Kantaan</li> <li>Lääkevarmennusjärjestelmän käyttöönotto (toimitetun erän kirjaamisen automaattisointi)</li> </ul>
	Biologisen lääkevalmisteiden haittavaikutukset tulevat viiveellä	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ei voida selvittää mistä valmisteesta haitta on tullut</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Määritellään biologisille lääkevalmisteille vaihtoväli, joka olisi pitempi kuin geneerisessä substituuksiassa</li> <li>Lääkevaihdon toteuttaminen potilailla, joilla hoito on tasapainossa</li> </ul>
<b>Potilas ei saa vaihtoon liittyvää neuvontaa apteekista</b>	Puolesta-asioijat	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lääkkeen voi hakea apteekista potilaan puolesta esim. omainen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kirjallinen materiaali</li> <li>Lääkärin tekemä vaihtokielto</li> </ul>
	Uudet tavat toimittaa lääkettä	<ul style="list-style-type: none"> <li>Potilas voi hakea lääkkeensä "smart boxista" silloin kuin hänelle sopii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Haastatteluissa ei ehdotettu riskin pienentämisen keinoja</li> </ul>
<b>Potilas ei pääse terveydenhuoltoon ongelmatilanteissa</b>	Lääkevaihto lisää potilaiden yhteydenottoja terveydenhuoltoon	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vaihto voi aiheuttaa potilaassa huolta ja tarpeen keskustella vaihdosta terveydenhuollossa</li> <li>Potilas ottaa yhteyttä lääkäriin saadakseen vaihtokiellon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Varmistetaan potilaan luottamus uuteen valmisteeseen</li> <li>Lääkeneuvonta</li> </ul>

\*Nosebo-vaikutus: kielteinen lumevaikutus, kielteisten odotusten tuottama hoidolle haitallinen vaikutus, joka voi aiheutua myös lumelääkkeestä (Duodecim 2019)

## Tulosten pohdinta viranomaisnäkökulmasta

Monet haastatteluissa esille tulleet kommentit viittaavat siihen, että objektiivinen informaatio biologisten alkuperäislääkkeiden ja biosimilaarien vertailukelpoisuudesta ei ole tavoittanut kaikkia lääketeollisuuden toimijoita riittävän hyvin. Tähän viittaa esimerkiksi kommentit laajamittaiseen

lääkevaihtoon liittyvistä, toistaiseksi tuntemattomista turvallisuushuolista ja lääkevasta-aineiden muodostumisen nopeutumisesta. Fimean tutkimuksen mukaan yleisin tietolähde biologisista lääkkeistä on lääketeollisuuden jakama informaatio (Sarnola ym. 2019).

Biosimilaareista on EU-alueella jo yli kymmenen vuoden käyttökokemus. Kertavaihdoista alkuperäislääkkeen ja sen biosimilaarin välillä on myös runsaasti kokemusta ja julkaistua tietoa (Inotai ym. 2017, Cohen ym. 2018, McKinnon ym. 2018). Vaihto alkuperäislääkkeistä biosimilaariin ei näissä tutkimuksissa ole lisännyt immunogeenisyyttä. Tietoa toistuvista vaihdoista on sen sijaan vielä vähän, mutta saatavilla oleva tutkimustieto ei anna aihetta huoleen (**vrt. kohta 1.2**). Lisäksi vasta-ainemääryksiä voidaan käyttää lääkevaihdon jälkeen hoidon seurantaan samalla tavalla kuin ennen vaihtoakin.

Biologisten lääkevalmisteiden mahdollisten haittavaikutusten ilmaantuvuuden aikaprofiili ja vaihdon aiheuttama kuormitus potilaalle ja apteekkeille on syytä huomioida mahdollisen lääkevaihdon toteuttamista arvioitaessa. Tähän voidaan vaikuttaa määrittelemällä biologisten lääkkeiden vaihtoväli pidemmäksi kuin geneerisillä valmisteilla (**kts. kohta 4.3**). Tällöin esimerkiksi mahdollisten haittavaikutusten yhdistäminen ne potentiaalisesti aiheuttaneeseen valmisteseen olisi käytännössä helpompaa.

Lähtökohta on, että lääkevaihto alkuperäislääkkeestä sen biosimilaariin tai toisin päin tehdään vain silloin, kun potilas on alkuperäisellä lääkkehoidolla saavuttanut tyydyttävän hoitovasteen. Näin vältytään siltä, että minkä tahansa lääkkehoidon aloitusvaiheessa potilaan helposti koemat oireet tulkittaisiin virheellisesti lääkevaihdoista johtuviksi.

## Lääkeinformaatio

Geneerisestä substituuutiosta saatavilla olevan tutkimustiedon perusteella potilaiden informointi sekä eri lähteistä saadun lääkeinformaation yhtenäisyyden varmistaminen on erittäin tärkeää, mikäli biologisten valmisteiden lääkevaihtoa harkitaan. Tutkimustieto geneerisestä substituuutiosta osoittaa, että erityisesti lääkäreiden mielipide lääkevaihdoista on potilaille merkittävä (Heikkilä ym. 2012). Geneerisessä substituuutiosta tiedon puutteen on todettu aiheuttavan hämmennystä ja epävarmuutta esimerkiksi siitä, onko edullisempi valmiste laadultaan, teholtaan, turvallisuudeltaan ja haittavaikutuksiltaan samankaltainen alkuperäisvalmisteen kanssa (Häkonsen ym. 2009, Bulsara ym. 2010, Gill ym. 2010).

Biologisilla lääkkeillä on usein potilaalle ja/tai terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua viranomaisen vaatimaa materiaalia, niin sanottua riskinminimointimateriaalia, jonka tarkoituksena on edistää lääkkeen turvallista käyttöä. Tyypillisesti materiaali voi olla esimerkiksi op-paita tai potilaskortteja. Uudet viranomaisohjeistot vaativat, että biosimilaarien riskinminimointimateriaalit ovat mahdollisimman samankaltaisia alkuperäisvalmisteen vastaavien kanssa (European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies 2015). Lisäksi materiaalin tulee olla mahdollisimman yleispätevää, eikä materiaalissa saa olla kaupallisia elementtejä. Käytössä on kuitenkin edelleen myös vanhojen ohjeistojen perusteella hyväksytyjä materiaaleja, jotka voivat olla toisistaan poikkeavia ja viitata vahvasti myös valmisteen kaupanimeen. Materiaalien päivitysten myötä alkuperäisvalmisteiden ja biosimilaarien materiaalit tulevat kuitenkin jatkossa harmonisoitumaan myös ulkoasultaan, mikä vähentää erityisesti potilaiden hämmennystä lääkevaihtotilanteissa. EU-laajuinen tahtotila riskinminimointimateriaalien harmonisoinniksi on siis mahdollisen lääkevaihdon näkökulmasta lääkitysturvallisuutta edistävä tekijä.

## Antolaitteet

Antolaitteiden käytettävyys testataan osana myyntilupaan tähtäävää tuotekehitystä ja viranomaiset arvioivat antolaitteen käyttöön soveltuvuuden myyntilupavaiheessa. Toistaiseksi alkuperäislääkkeen ja sen biosimilaarin antolaitteiden toiminnallista samankaltaisuutta ei silti suoraan arvioida osana biosimilaarin myyntilupaprosessia. Tämän vuoksi kliinisesti merkitykselliset ja/tai käyttökokemukseen liittyvät erot niiden toiminnassa ovat mahdollisia.

Kliinisesti merkitykselliset annosvaihtelut ovat lääkevaihdoissa mahdollisia, jos potilas ei saa riittävää opastusta uuden antolaitteen käyttöön. Useimmilla biologisilla lääkkeillä on kuitenkin loiva annosvaste, jolloin tilapäisten, pienten annosvaihteluiden kliininen merkitys jää pieneksi. Insuliinihoidossa terapeutinen leveys on kapea, minkä vuoksi sen pienetkin annosvaihtelut ovat kliinisesti merkityksellisiä. Insuliinihoidossa potilaan hoitovastetta seurataan kuitenkin jatkuvasti verensokerimittauksin. Alkuperäislääkkeen ja biosimilaarin antolaitteen mahdolliset, lääkitysturvallisuuden kannalta merkittävät erot tulisi silti ottaa huomioon tuotteen vaihtokelpoisuutta arvioitaessa.

Voimassaolevan lääkelain (395/1987; 57 b §) mukaisesti lääkkeen määrääjä voi lääketieteellisellä tai hoidollisella syyllä kieltää lääkevaihdon toteutumisen erillisellä reseptimerkinnällä. Tämä vastaava harkinta olisi lääkkeen määrääjälle mahdollinen myös biologisten valmistajien lääkevaihdon toteutuessa esimerkiksi tilanteissa, joissa potilaalla on tunnistettu apuaineherkkyys. Biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihdoissa lääkkeen määrääjän arvio sisältää myös näkemyksen potilaan kyvystä vaihtaa antolaitetta turvallisesti.

Lääkevaihdon yhteydessä potilaan tulee tarvittaessa saada apteekissa opastusta antolaitteen käytössä. Puolesta-asiointi tai lääkkeiden uudet toimittamistavat heikentävät kuitenkin apteekin farmaseuttisen henkilökunnan mahdollisuuksia tarkistaa, osaako potilas käyttää lääkkeensä antolaitetta oikein. Tämä lääkeneuvonnan haaste liittyy jo nykyiseen toimintamalliin, mutta sen merkitys voi korostua mahdollisessa biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihdoissa.

### Jäljitettävyys

Biologisten lääkkeiden toimittamisen yhteydessä apteekin on jo nyt varmistettava, että asiakkaalle toimitetun biologisen lääkkeen eränumero on selvitettävissä viiden vuoden ajan lääkkeen toimittamisesta. Helmikuussa 2019 on EU-alueella otettu lisäksi käyttöön lääkepakkauskohtainen yksilöllinen tunnistus, mikä parantaa ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden jäljitettävyyttä.

Yleisesti ottaen biosimilaarien ja alkuperäislääkkeiden jäljitettävyys on hyvä valmistetasolla, eikä biosimilaarien erän jäljitettävyys ole sen vaikeampaa kuin alkuperäislääkkeen (Vermeer ym. 2019). Lääkäri näkee halutessaan apteekista toimitetun valmisteen kaupanimen reseptikeskuksesta.

### Muut huolet

Haastatteluisissa tuotiin esille myös muita haasteita, jotka liittyvät jo nykyiseen lääkevaihtoon (geneerinen substituoitu), eivätkä ne siten olisi spesifisiä biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihdoille. Tällaisia olivat esimerkiksi huoli päällekkäisten lääkkeiden käytöstä ja terveydenhuollon resurssipulasta lääkevaihtoon liittyvissä ongelmatilanteissa.

## 4.2 Biologisten lääkevalmisteiden soveltuvuus lääkevaihtoon

Haastatteluisissa tuotiin monipuolisesti esille näkemyksiä siitä, millaisia ominaisuuksia tulisi ottaa huomioon arvioitaessa biologisen lääkevalmisteen soveltuvuutta lääkevaihtoon (taulukko 6).

**Taulukko 6.** Haastatteluisissa ( $n = 32$ ) esille tuotuja näkemyksiä biologisen lääkevalmisteen ominaisuuksista, jotka tulisi ottaa huomioon arvioitaessa valmisteen soveltuvuutta lääkevaihtoon sekä viranomaisen huomioita.

Ominaisuus	Ominaisuuden kuvaus	Viranomaisen huomioita haastatteluisissa esiintyneisiin ominaisuuksiin
Lääkeaineen ominaisuudet	Molekyylin koon ja monimutkaisuuden kasvaessa lääkeaine soveltuu huonommin vaihtoon	Biosimilaarin ja alkuperäislääkkeen ominaisuuksien samankaltaisuus varmistetaan jo myyntilupaprosessissa.
	Lääkeaineen kapea terapeuttinen leveys voi mahdollisissa annosteluvirheissä johtaa vakaviin seurauksiin	Niillä myyntiluvallisilla biologisilla lääkkeillä, joilla on biosimilaareja saatavilla/tulossa saataville, on pääsääntöisesti laaja terapeuttinen leveys (esim infliksimabi) tai niiden vaste on lääkkeen käyttäjän mitattavissa (esim insuliinit). Kliinisesti merkittävän annosteluvirheen mahdollisuus tulisi kuitenkin aina arvioida päätettäessä valmisteen vaihtokelpoisuudesta.
	Mahdollinen vaihtoihin liittyvä immunogeenisyys	Biologisten lääkevalmisteen ja sen biosimilaarin immunogeenisyyden samankaltaisuus varmistetaan jo myyntilupaprosessissa. Toistaiseksi ei ole todettu lisääntyneitä immunologisia haittoja vaihtojen yhteydessä.
Valmisteen koostumus ja laatu	Valmisteen sisältämät apuaineet	Apuaineiden soveltuvuus kliiniseen käyttöön arvioidaan myyntilupaprosessissa. Vaihtokelpoisten valmistajien apuaineiden välillä voi kuitenkin käytännössä olla eroavaisuuksia vastaavasti kuin geneerisen substituution piirissä jo nykyisin olevien valmistajien välillä. Mikäli potilaalla olisi tiedossa jokin valmisteen apuaineisiin liittyvä herkkyys, tulisi hoitavan lääkärin kieltää lääkevaihto lääketieteellisin syin.
	Valmisteen sisältämät proteiinit	Myyntilupaprosessissa varmistetaan, että biosimilaarin sisältämä vaikuttava aine (proteiini) on hyvin samankaltainen kuin alkuperäislääkkeen vaikuttava aine.
	Biosimilaarien laatu yleisesti	Arvioidaan myyntilupaprosessissa. Samat laadulliset kriteerit koskevat kaikkia biologisia lääkkeitä, mukaan

Ominaisuus	Ominaisuuden kuvaus	Viranomaisen huomioita haastatteluissa esiin nostettuihin ominaisuuksiin
		luki alkuperäislääkkeet ja niiden biosimilaarivalmistet.
	Erien välinen vaihtelu	Kaikkien biologisten lääkkeiden eri valmistuserien välillä voi ilmetä jonkinasteista luontaista vaihtelua rakenteen monimutkaisuudesta ja tuotantotavasta johtuen.
Valmisteen käyttötapa ja -tarkoitus	Valmistet, joita annostellaan usein soveltuvat paremmin lääkevaihtoon, sillä lääkkeen käyttäjä rutiinuu helpoimmin	Lääkkeen käyttäjän rutiinoutumisen roolista biologisten lääkkeiden lääkevaihdon turvallisuudessa toteuttamisessa ei ole toistaiseksi tutkimustietoa käytettävissä. Lisäksi biologisia alkuperäislääkkeitä ja niiden biosimilaareja annostellaan samalla tavalla. Siksi vaihtokelpoisuutta arvioitaessa annostelutapaa keskeisemmäksi kysymykseksi tulee antolaitteiden soveltuvuus lääkevaihtoon.
	Erot käyttötarkoituksessa ja käyttötarkoituksen ekstrapolointi	EU:ssa myyntiluvan saavalle biosimilaarille myönnetään pääsääntöisesti samat viralliset käyttöaiheet kuin sen alkuperäislääkkeelle ja ainoastaan silloin, jos tehon ja turvallisuuden voidaan riittäväällä varmuudella odottaa olevan vertailukelpoinen myös ekstrapoloituissa käyttöaiheissa.
Antolaitteen ominaisuudet	Helppokäyttöisyys	Mahdolliset eroavaisuudet valmisteiden antolaitteiden käytettävyydessä tulisi huomioida arvioitaessa vaihtokelpoisuutta.
	Samankaltaisuus muiden vaihtokelpoisten laitteiden kanssa	Mahdolliset eroavaisuudet valmisteiden antolaitteiden käyttöturvallisuudessa tulisi huomioida arvioitaessa vaihtokelpoisuutta.
	Soveltuvuus eri potilasryhmille	Mahdolliset eroavaisuudet valmisteiden antolaitteiden soveltuvuudessa eri potilasryhmille tulisi huomioida arvioitaessa vaihtokelpoisuutta
	Laitteeseen kuuluvat oheisvälineet	Myyntiluvallinen valmiste on käyttökelpoinen sellaisenaan, eikä edellytä muita oheisvälineitä. Lääketeollisuuden tarjoamat oheistuotteet ja palvelut eivät ole relevantteja lääkevaihdoissa.
Vasteen seuranta	Mahdollisuus omaseurantaan ja annoksen säätämiseen tarvittaessa	Ominaisuus on relevantti tilanteissa, joissa lääkkeen antolaitteen vaihtoon voisi liittyä kliinisesti merkittävää annosvaihtelua ja tulisi siksi huomioida arvioitaessa vaihtokelpoisuutta.
Samaan indikaatioon käytettävät muut lääkeaineet	Terapia-alueen muiden valmisteiden kehitys ja mahdollisuus tarvittaessa vaihtaa potilaalle toinen lääkeaine	Ominaisuus ei viranomaisnäkömyksen mukaan liity lääkevaihtoon.
Valmisteen liittyvä muu materiaali	Myyntilupaan liittyvä kansallisesti implementoitava riskinminimointimateriaali	Nykyisten viranomaisohjeistojen mukaan biosimilaarin riskinminimointimateriaalin tulee olla geneeristä ja mahdollisimman samankaltaista kuin sen biologisen alkuperäisvalmisteen. Aikaisempien ohjeistojen mukaisesti hyväksytyjä materiaaleja on kuitenkin vielä käytössä ja niiden ulkoasut vaihtelevat vielä muutoin keskenään vertailukelpoisten biologisten lääkevalmisteiden välillä. Materiaalien päivitysten myötä nämäkin ulkoasut tulevat kuitenkin harmonisoitumaan.

## Tulosten pohdinta viranomaisnäkökulmasta

Kemiallisen lääkevalmisteen pääsy vaihtokelpoisten lääkkeiden listalle edellyttää tapauskohtaista harkintaa Fimeassa. Samaa tapauskohtaista harkintamenettelyä olisi syytä noudattaa myös biologisten lääkevalmisteiden vaihtokelpoisuudesta päätettäessä.

Haastatteluissa tuli esiin useita ominaisuuksia, jotka huomioidaan jo biologisen lääkevalmisteen biosimilaarin myyntiluvasta päätettäessä (**taulukko 6, viranomaisen huomiot**). Toisaalta esiin nostettiin teemoja, jotka myös viranomaisnäkökulmasta tulisi huomioida päätettäessä biologisten lääkevalmisteiden mahdollisesta lääkevaihtokelpoisuudesta.

Valmisteiden käyttöaiheiden tulisi lähtökohtaisesti olla samat. Biosimilaarisuus edellyttää, että biosimilaarilla on odotettavissa sen alkuperäislääkkeen kanssa vertailukelpoinen teho ja turvallisuus kaikissa biosimilaarille hyväksytyissä käyttöaiheissa.

### 4.3 Vaihtovälin vaikutus lääkitysturvallisuuteen ja lääkemarkkinoihin

Haastatteluisissa kysyttiin, mikä olisi sopiva vaihtoväli biologisille lääkevalmisteille. Vaihtovälin pituuden nähtiin vaikuttavan paitsi lääkitysturvallisuuteen myös lääkemarkkinoiden toimintaedellytyksiin (**kuvio 1**).

Lyhyen vaihtovälin koettiin heikentävän lääkitysturvallisuutta. Erityisesti uuden antolaitteen opetteleminen, ongelmat valmiste- ja eräkohtaisessa seurannassa ja jäljitettävyydessä, potilaalle kertyvät valmistekohtaiset materiaalit sekä valmisteen farmakologiaan liittyvät ominaisuudet, kuten huoli mahdollisesta vaihdon provosoimasta immunogeenisyydestä koettiin haastatteluisissa tiheän vaihtovälin riskeiksi.

Haastatteluisissa nostettiin myös esiin, että jos vaihtoväli on liian pitkä, lääkevalmisteiden välille ei välttämättä synny riittävää kilpailua. Osa haastateltavista oli sitä mieltä, että biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihdoilla ei olisi vaikutusta siihen, kuinka houkuttelevana Suomen lääkemarkkinat teollisuuden puolelta nähdään.

Haastatteluisissa todettiin, että vaihtovälin tiukka rajoittaminen voisi jäykistää järjestelmää myös lääkitysturvallisuuden kannalta, jos apteekissa tapahtuvaa lääkevaihtoa ei voisi hyödyntää lääkehoidon jatkuvuuden varmistamiseksi tilanteissa, joissa potilaan käyttämällä lääkevalmisteella olisi saatavuusongelma.

<b>Lyhyen vaihtovälin vaikutus lääkitysturvallisuuteen</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Potilaan laiteosaaminen ↓</li><li>• Valmiste- ja eräkohtainen jäljitettävyyden ↓</li><li>• Potilaan saaman tukimateriaalin määrän hallittavuus ↓</li><li>• Hoidon sujuva toteuttaminen saatavuusongelmissa ↑</li><li>• Huoli vaihtoon liittyvästä immunogeenisyydestä ↑</li></ul>	<b>Pitkän vaihtovälin vaikutus lääkitysturvallisuuteen</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Potilaan laiteosaaminen ↑</li><li>• Valmiste- ja eräkohtainen jäljitettävyyden ↑</li><li>• Potilaan saaman tukimateriaalin määrän hallittavuus ↑</li><li>• Hoidon sujuva toteuttaminen saatavuusongelmissa ↓</li><li>• Huoli vaihtoon liittyvästä immunogeenisyydestä ↓</li></ul>
<b>Lyhyen vaihtovälin vaikutus lääkemarkkinoihin</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Lääkemarkkinoiden ennustettavuus ↓</li><li>• Apteekkien varaston hallinta ↓</li><li>• Valmisteiden välinen kilpailu ↔</li></ul>	<b>Pitkän vaihtovälin vaikutus lääkemarkkinoihin</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Lääkemarkkinoiden ennustettavuus ↑</li><li>• Apteekkien varaston hallinta ↑</li><li>• Valmisteiden välinen kilpailu ↓</li></ul>

**Kuvio 1.** Haastatteluisissa ( $n = 32$ ) esille tulleita näkemyksiä vaihtovälin pituuden merkityksestä lääkitysturvallisuuteen ja lääkemarkkinoihin. ↑ paranee tai kasvaa, ↓ heikkenee tai vähenee, ↔ vaikutus epäselvä.

Haastatteluisissa tuli esille kaksi erilaista tapaa ohjata vaihtoväliä. Yhtenä mahdollisuutena olisi sitoa vaihtoväli lääkemääräyksen voimassaoloaikaan. Biologisilla lääkkeillä, joilla on biosimilaareja, resepti on voimassa vuoden. Muilla biologisilla lääkkeillä resepti on voimassa kaksi vuotta. Reseptin voimassaoloaikaan sidottua vaihtoväliä on käytetty nykyisen lääkevaihdon (geneerinen substituutio) alkuaikoina.

Osa haastateltavista totesi, että tällä hetkellä lääkevaihtoon kuuluu olennaisena osana viitehintajärjestelmä. Viitehintajärjestelmän kautta vaihtovälin pidentäminen olisi mahdollista pidentämällä aikaa, jolloin viitehintaa pysyy samana. Tällöin etuna olisi se, että potilaalla olisi mahdollisuus jatkaa koko viitehintakausi samalla valmisteella, mutta halutessaan vaihtaa myös edullisempaan valmisteeseen.

#### Tulosten pohdinta viranomaisnäkökulmasta

Biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihdon vaihtovälin pituuden ja sen ohjaamisen ratkaiseminen on kriittistä, jos biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihtoa lähdetään toteuttamaan. Vaikka lyhyen vaihtovälin provosoimasta immunogeenisyydestä ei tällä hetkellä ole tieteellistä näyttöä eikä sille ole selkeää teoreettista perustetta, ei kokemus pitkäaikaishoidossa toteutetavasta, toistuvasta lyhyen vaihtovälin lääkevaihdoista ole laajaa.



Vaihdon ensimmäisen ajankohdan ja vaihtovälin määrittämisessä täytyy ottaa huomioon niin lääketieteellisiä, hallinnollisia kuin käytännöllisiäkin seikkoja. Lääkevaihto on lääketieteellisesti näkökulmasta asianmukaista toteuttaa silloin, kun potilaan hoitovaste on jo käytössä olevalla lääkevalmisteella tasapainossa ja tyydyttävä. Tämä kuitenkin edellyttää, että apteekilla on lääkkeen toimittamisajankohtana tieto siitä, voiko lääkevaihdon turvallisesti toteuttaa vai onko lääkevaihdon toteuttamiselle estettä. Nykyisten tietojärjestelmien puitteissa tämä edellyttäisi esimerkiksi, että lääkäri kieltää lääkevaihdon lääkemääräyksessä lääketieteellisin syin siihen asti, kunnes potilaan lääkehoidon tasapaino on saavutettu. Tällöin riskinä kuitenkin on, että lääkevaihtokiello jää epähuomiossa ”päälle”, eikä lääkevaihto pääse jatkossakaan toteutumaan.

Yksi käytännöllinen ja toimijoiden kannalta kevyt vaihtoehto olisi sitoa vaihtoväli lääkemääräyksen voimassaoloaikaan, joka vaihtokelpoisilla biologisilla lääkkeillä on asetuksen mukaisesti yksi vuosi. Yli puoli vuotta stabiilina jatkuneen lääkehoidon voidaan perustellusti olettaa asettuneen lääketieteellisestä näkökulmasta sellaiseen vaiheeseen, että lääkevaihto on mahdollista apteekissa turvallisesti toteuttaa. Nykytilassa apteekkeilla on kuitenkin hyvin rajoitetut mahdollisuudet käytännössä tunnistaa ne tilanteet, jolloin lääkemääräyksen rajoitetun, yhden vuoden voimassaoloajan ehdot täyttyvät. Mikäli lääkevaihtoväli sidottaisiin jatkossa lääkemääräyksen yhden vuoden voimassaoloaikaan, tulisi haastatteluissa esitettyä biologisten lääkkeiden lääkemääräysten voimassaolon yhtenäistämistä (**kts. myös taulukko 11**) säädös-  
muutoksella harkita.

Sen sijaan uutta lääkehoitoa aloitettaessa lääkevaihto voidaan toteuttaa automaattisesti apteekissa ensimmäistä lääkepakkausta toimitettaessa ilman hoidon vaiheeseen liittyviä lääketieteellisiä esteitä (**kts. myös kohta 4.4**).

#### 4.4 Erilaisia käytäntöjä biologisten lääkkeiden lääkevaihtoon

Haastatteluissa nostettiin esille erilaisia tapoja, joilla biologisten lääkevalmisteiden vaihto edullisempaan valmisteseen voitaisiin järjestää (**taulukko 7**). Yhdessäkään haastatteluissa ei tullut esille kaikkia malleja, eikä haastateltavilta kysytyä järjestelmällisesti eri mallien vahvuuksia tai heikkouksia.

Suuri osa haastateltavista piti hyvänä, että lääkäri vastaisi jatkossakin biologisen lääkevalmisteen valinnasta. Nykyisen käytännön vaihtoehtona nähtiin mahdollisuus lääkärin määräämisen ohjaamiseen esimerkiksi alueellisen tai valtakunnallisen lääkekilpailituksen avulla. Haastatteluissa pohdittiin myös sosiaali- ja terveydenhuollon rakenteiden vaikutusta kalliiden lääkkeiden määräämiseen ja sitä, tulisiko sote-alueella olla mekanismeja määräämisen ohjaamisen (haastateltavien näkemykset tältä osin perustuvat soten valmistelutilanteeseen syksyllä 2018).

Haastateltavien näkemyksissä tuli esille myös mahdollisuus aloittaa potilaan lääkehoito biosimilaarilla joko siten, että lääkäri määräisi biologisen lääkevalmisteen vaikuttavan aineen perusteella (geneerinen määrääminen) tai että lääkärin määräämä valmiste vaihdettaisiin apteekissa edullisimpaan rinnakkaisvalmisteseen ensimmäisen reseptin toimituksen yhteydessä. Osa haastateltavista kuitenkin mainitsi, että biosimilaarien käyttöönotto pelkästään uusissa hoidoissa ei ole kovin tehokas keino edistää biosimilaarien käyttöä.

**Taulukko 7.** Haastatteluissa (n = 32) esille nousseet mahdolliset käytännöt toteuttaa biologisten valmisteiden vaihto edullisempaan sekä haastatteluissa esille tulleita käytäntöjen vahvuuksia ja heikkouksia.

Käytäntö	Vahvuudet	Heikkoudet
Lääkäri määrää / nykyinen käytäntö	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hoitoyksikössä voidaan järjestää potilaan lääkehoidon seuranta valmistekohtaisesti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biosimilaarien käyttö on jäänyt vähäiseksi</li> <li>• Lääketeollisuus ei ole tuonut kauppaan kaikkia myyntiluvallisia biosimilaareja</li> </ul>
Lääkäri määrää / valtakunnallinen tai alueellinen sairaala- apteekkien hankintare- kaiden kilpailutus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tehokas</li> <li>• Sama lääkevalikoima avohoidossa ja sairaalassa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lääkemarkkinoiden houkuttelevuus voi heikentyä jos kilpailutus toteutetaan valtakunnallisesti</li> <li>• Suurehko muutos järjestelmään</li> </ul>
Lääkäri määrää / riskinjakosopimukset	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valmisteen nopea markkinoille tulo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Työläs</li> <li>• Ei mahdollisesti sopisi biosimilaareille</li> </ul>
Apteekki vaihtaa / apteekin terveyspiste	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selkeä konsepti</li> <li>• Sairaanhoidaja voi antaa pistosopetuksen ja pistää tarvittaessa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terveyspisteitä on vähän ja perustaminen on byrokraattista</li> <li>• Voi olla maksullinen potilaalle</li> </ul>
Apteekki vaihtaa / uuden lääkehoidon aloituspalvelu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selkeä konsepti</li> <li>• Toteutettavissa kaikissa apteekkeissa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vakiintumaton toimintamalli Suomessa</li> <li>• Pistosopetuspätevyys puuttuu farmasian ammattilaisilta</li> </ul>

Käytäntö	Vahvuudet	Heikkoudet
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Toimintamallista kansainvälisiä kokemuksia (uusien lääkehoitojen osalta)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Palvelun rahoitusta ei ole "rakenteissa"</li> </ul>
Apteekki vaihtaa / automaattinen lääkevaihto	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tehokas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Apteekin resurssit voivat rajoittaa neuvontaa</li> <li>Potilaan ohjaus todennäköisesti kevenisi nykyisestä</li> </ul>

## Tulosten pohdinta viranomaisnäkökulmasta

Nykyisellä käytännöllä biosimilaarien käyttöönottoaste on jäänyt alhaiseksi. Riskinä on, ettei biosimilaareja tuoda markkinoille Suomessa jatkossa. Seurauksena on hintakilpailun puutteesta johtuvien yhteiskunnan taloudellisten menetysten lisäksi biologisten lääkevaihtoehtojen saatavuuden rajoittuminen. Jälkimmäisellä voi olla lääketieteellisiä seurauksia tilanteissa, joissa alkuperäisen biologisen lääkkeen saatavuudessa ilmenee häiriö. Lääkkeiden saatavuushäiriöiden määrällinen lisääntyminen on globaali trendi, joka koskettaa myös Suomea.

Apteekeissa toteutuvan lääkevaihdon mahdollisten lisäresurssien tarpeen arviointi olisi suhteutettava lääkevaihdosta yhteiskunnalle koituvan taloudelliseen hyötyyn. Toisaalta lääkelain (10.4.1987/395) mukaisesti apteekkeilla on jo nyt velvollisuus antaa lääkkeen toimittamistilanteessa lääkeneuvontaa kaikille biologisen lääkkeen käyttäjille ja samalla varmistaa, että lääkkeen käyttäjä käyttää antolaitettaan turvallisesti ja oikein (**kts. myös 4.5**).

## 4.5 Tehtävät ja vastuut

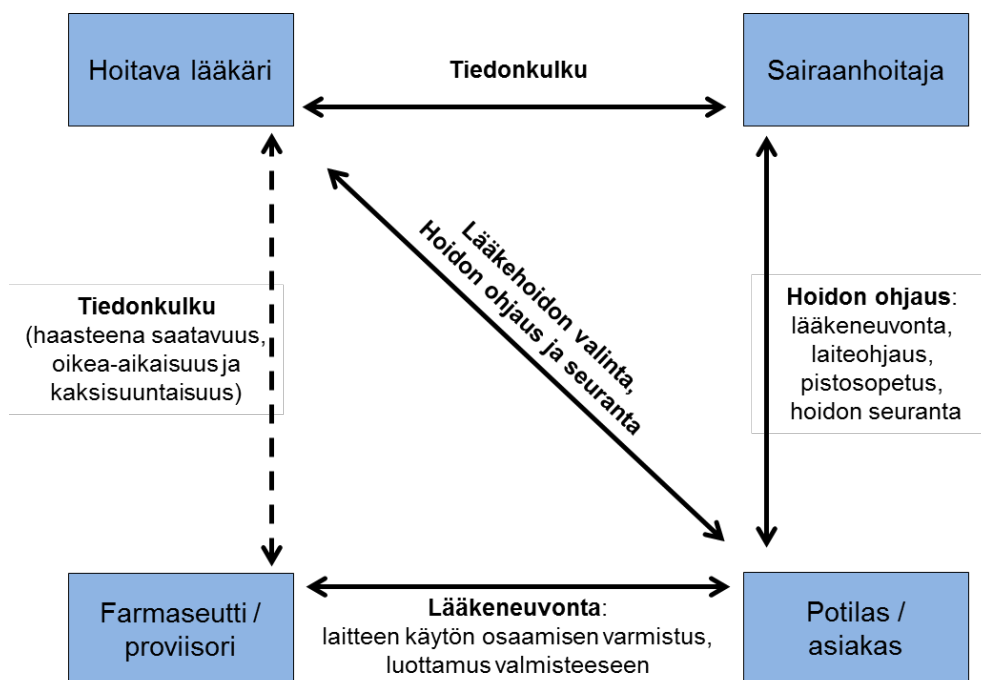
Osassa haastatteluissa todettiin, että lääkehoitoon osallistuvien tahojen roolit ja mahdolliset muutokset tehtävissä riippuvat siitä, millaisella mallilla biologinen lääkehoito jatkossa toteutetaan. Jos malli perustuisi lääkärin tekemään lääkevalmisteen valintaan, tehtävät eivät käytännössä juurikaan muuttuisi.

Haastatteluissa tuotiin esille, että mahdollisen biologisen lääkevaihdon myötä erityisesti laiteohjauksessa lääkehoitoon osallistuvien terveydenhuollon ammattilaisten tehtävät ja vastuut muuttuisivat nykyisestä (**kuvio 2**). Lainsäädännön näkökulmasta tehtävät ja vastuut eivät kuitenkaan muuttuisi. Geneerisen substituution kokemusten myötä sekä terveydenhuollon toimijat että potilaat ovat tottuneet siihen, että lääkevaihtoon kuuluvien valmisteiden valinta toteutetaan apteekissa. Haastatteluissa todettiin, että Suomessa on biologista lääkehoitoa toteuttavia yksiköitä, joissa hoitajan rooli laitevalinnassa ja siten myös biologisen lääkevalmisteen valinnassa on merkittävä.

Haastateltavat kokivat, että laiteohjauksen tehtävät tulisi nykyisestäään kirkastaa ja selkeyttää. Biologisten lääkevalmisteiden vaihdon käyttöönoton myötä tapahtuisi tehtävien muutos erityisesti sairaanhoitajien ja apteekissa työskentelevien farmasian ammattilaisten välillä. Kun tällä hetkellä apteekin tehtävänä on ollut erityisesti laitteen käytön osaamisen varmistaminen lääkkeen toimittamisen yhteydessä, uudessa toimintatavassa nähtiin tarve sille, että apteekissa olisi valmius myös laiteohjaukseen. Kuitenkin potilaat, jotka aloittavat ensimmäisen biologisen hoitonsa, kävisivät jatkossakin pistosopetuksessa ja mahdollisessa ensimmäisessä ohjatussa pistämisessä terveydenhuollossa kuten nykyisin.

Lääkäreiden roolin lääkevalmisteen valinnassa nähtiin muuttuvan, mikäli biologisten lääkkeiden lääkevaihto aloitettaisiin apteekkeissa. Tällä hetkellä lääkärin tulisi aktiivisesti valita potilaalle edullisin biologinen, vertailukelpoinen valmiste ja ohjata potilaan lääkevaihto terveydenhuollon yksikössä, mutta mahdollisen lääkevaihdon käynnistyttyä lääkärin tulisi pikemminkin aktiivisesti arvioida, soveltuuko potilas biologisen lääkkeen lääkevaihtoon ja tarvittaessa kieltää vaihto.

Haastattelussa todettiin, että myös potilaan rooli voisi muuttua riippuen valitusta mallista. Jos potilaan olisi mahdollista kieltää lääkevaihto apteekissa, haastateltavat pitivät epätodennäköisenä, että vaihtaminen olisi kovinkaan yleistä. Osittain näkemykset perustuivat kokemukseen, joka haastateltavilla oli lääkevaihdon (geneerinen substituutio) käyttöönoton alkuajoilta. Mahdollinen viitehintajärjestelmän liittäminen biologisten lääkkeiden lääkevaihtoon johtaisi siihen, että potilaan mahdollisuudet vaikuttaa lääkevalmisteen valintaan keskittyisivät enemmän hoitavan lääkärin ja potilaan välillä käytävään keskusteluun ja mahdolliseen lääkärin tekemään vaihtokieltoon. Biologisten lääkkeiden hintaerot nähtiin haastatteluissa mahdollisesti niin suurina, että potilaalla ei käytännössä ole taloudellisten syiden vuoksi mahdollisuutta valita vaihtokieltoa apteekissa, jos kalliimman ja halvemmän valmisteen hintaero jäisi potilaan maksettavaksi.



**Kuvio 2.** Haastatteluissa ( $n = 32$ ) esille tulleita vuorovaikutuksia, joita lääkehoitoon osallistuvien tahojen välillä on olemassa.

#### Tulosten pohdinta viranomaisnäkökulmasta

Selvityksen perusteella biologisten lääkevalmisteiden mahdollinen lääkevaihto apteekeissa edellyttäisi, että tiedonkulkua ja yhteistyötä terveydenhuollon yksikön ja apteekin välillä sujuvoitetaan nykyisestä ja tehtävänjakoa kirkastetaan voimassa oleva lainsäädäntö huomioiden. Näin vältetään tarpeetonta päällekkäistä työtä ja varmistetaan, että potilaan sama lääketieto on yhteneväistä.

Haastatteluissa nousi lisäksi esille, että sairaanhoitajan rooli lääkevalmisteen valinnassa on joissakin terveydenhuollon yksiköissä merkittävä. Vastaava havainto tehtiin myös Fimean tuoreessa, biosimilaarien käyttöönottoon liittyviä lääkäreiden näkemyksiä selvittäneessä tutkimuksessa (Sarnola ym. 2019). Tämä korostaa objektiivisen biosimilaari-informaation saatavuuden ja tavoitavuuden parantamisen tarvetta kaikkien toimijoiden osaamisen kehittämiseksi. Voimassa oleva lääkelaki (10.4.1987/395) ei salli lääkemääräystä edellyttävien lääkevalmisteiden markkinointia suoraan sairaanhoitajille.

Lääkitysturvallisuuden varmistamisen näkökulmasta käytännöllisintä olisi, että mahdollisen lääkevaihdon yhteydessäkin potilaalla olisi jo terveydenhuollon yksikössä mahdollista saada antolaitteopastusta siitä valmisteesta, jota hän todellisuudessa lopulta käyttää.

#### 4.6 Apteekkien väliset erot edellytyksissä toteuttaa biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihtoa

Haastatteluissa tuli ilmi keskenään ristiriitaisia näkemyksiä siitä, millaiset valmiudet eri apteekeilla on toteuttaa biologisten lääkkeiden lääkevaihtoa (**taulukko 8**).

**Taulukko 8.** Haastatteluissa (n = 32) tunnistettuja apteekkien välisiä eroja olemassa olevissa edellytyksissä toteuttaa biologisten lääkkeiden lääkevaihtoa.

Teema	Edistävät tekijät	Estävät tekijät
Osaaminen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Isoissa apteekeissa toimitetaan paljon biologisia lääkevalmisteita → rutiini</li> <li>Apteekin terveystieteiden hoitajalla on pistosoikeus valmiina</li> <li>Apteekkien tietojärjestelmät</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biologisten lääkevalmisteiden neuvontaa ei ole tarvinnut osata, sillä neuvonta hoidettu hoitoyksikössä</li> <li>Koulutuksen puute</li> <li>Apteekilla voi olla vain yksi biologista lääkevalmistetta käyttävä potilas → rutiinin puute lääkkeen toimittamisessa ja neuvonnassa</li> <li>Pistettävissä lääkevalmisteissa on suuri valikoima erilaisia laitteita ja valmisteita</li> <li>Kela-korvaukset ovat monimutkaisia, jolloin harvoin toimitettaessa huomio kiinnittyy erityisesti niihin</li> </ul>
Suhde asiakkaaseen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pienellä paikkakunnalla voi olla todennäköisemmin pitkiä asiakassuhteita</li> <li>Asiakkaan lääkehistoria on järjestelmässä suoraan</li> <li>Pienen paikkakunnan apteekilla voi olla suurempi rooli lääkehoidon seurannassa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kaupungissa asiakas voi käyttää useampia eri apteekkeja</li> </ul>
Suhde muuhun terveydenhuoltoon	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pienellä paikkakunnalla apteekki voi olla integroitunut hyvin terveydenhuoltoon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kaupungeissa useita apteekkeja → yhteisten toimintamallien sopiminen terveydenhuollon kanssa voi olla tekemättä tai tekeminen on haastavaa</li> <li>Apteekin ja terveydenhuollon kommunikointi akuuteissa tilanteissa tällä hetkellä puhelimen avulla</li> </ul>
Resurssit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Apteekkarien ammatillisuus</li> <li>Asiakas kohtaa apteekissa aina farmaseutin tai proviisorin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pienissä apteekeissa on pieni henkilökunta → pitkä neuvonta sitoo resursseja</li> <li>Suurissa apteekeissa on suuri asiakasmäärä → pitkä neuvonta hidastaa asiakasvirtaa</li> <li>Pitkä neuvonta on apteekin kustannus ilman asianmukaista kompensatiota</li> <li>Resurssitarpeita ei voi ennakoita</li> </ul>
Tilat	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terveystieteiden tilat valmiina mahdollista pistosopetusta varten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>"Kauppakeskusapteekit" → rajatut tilat</li> <li>Tilojen muunneltavuus voi olla haaste osassa apteekeista</li> </ul>
Varaston koko	<ul style="list-style-type: none"> <li>Isoissa apteekeissa toimitetaan paljon biologisia lääkevalmisteita → taloudellisesti turvallista pitää kalliin lääkkeen isompaa varastoa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biologiset lääkkeet ovat kalliita → varastointi voi olla riski apteekin taloudelle</li> </ul>

Haastateltavat kokivat, että suurin haaste biologisten lääkkeiden lääkevaihdoissa olisi se, että lääkkeen käyttäjä osaa käyttää uutta antolaitetta ongelmitta. Apteekissa tulisi lääkevaihdon yhteydessä varmistaa, että potilas osaa käyttää uutta antolaitetta ja tarvittaessa neuvoa sen käyttöä. Haastatteluissa tunnistettuja kokonaisuuksia, joita apteekin lääkeneuvonnassa tulisi toteuttaa biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihdon yhteydessä, on esitetty **taulukossa 9**. Toisaalta haastatteluissa todettiin, että ensimmäisen lääkkeen neuvonnan ja erityisesti pistosopetuksen olisi syytä tapahtua jatkossakin terveydenhuollossa sairaanhoitajan toimesta.

Osa haastateltavista totesi, että biologisen lääkevalmisteen vaihdon neuvonta ei poikkea neuvonnasta, joka apteekissa tulisi nykylainsäädännönkin mukaan toteuttaa: "...*kyllähän apteekin pitää jo nytkin osata neuvoa kaikista myymistensä tuotteista ja toimittamistaan tuotteista.*" (VIR13)

**Taulukko 9.** Haastatteluissa (n = 32) tunnistettuja lääkeneuvonnan teemoja, joiden tulisi sisältyä biologisen lääkevalmisteen lääkevaihdon neuvontaan apteekissa.

Neuvonnan teema	Biologisen lääkkeen lääkevaihdoissa käsiteltävät asiat
Lääkeaineen farmakologiset ominaisuudet (kertauksena, ominaisuudet käyty läpi edellisenkin valmisteen yhteydessä)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Odotetut vaikutukset</li> <li>Odotetut haittavaikutukset</li> <li>Harvinaiset, vakavat haittavaikutukset</li> </ul>
Uuden laitteen ominaisuudet ja käyttö	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uuden laitteen erot edelliseen laitteeseen</li> <li>Laitteen tekninen käyttö, säilyttäminen</li> <li>Mallilaitteen käsittely, pistäminen pistotyynyyn</li> </ul>
Pistäminen (tarvittaessa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mihin pistetään, miten, milloin</li> <li>(Ohjattu pistäminen tarvittaessa)</li> <li>Videot</li> </ul>
Toimiminen ongelmatilanteissa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Minne yhteyttä, missä tilanteessa</li> </ul>
Luottamus uuteen valmisteeseen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yhtenäinen, yksinkertainen ja asiantunteva viestintä</li> </ul>
Hinta	<ul style="list-style-type: none"> <li>Edullisin valmiste</li> </ul>

## Tulosten pohdinta viranomaisnäkökulmasta

Apteekeilla on voimassaolevan lääkelain (10.4.1987/395) mukaisesti velvollisuus neuvoilla ja opastuksella varmistaa lääkkeen oikea ja turvallinen käyttö. Tämä koskee kaikkia toimitettavia lääkevalmisteita, myös kaikkia biologisia lääkevalmisteita. Haastatteluista kävi kuitenkin ilmi, että pistosopetuksen ja biologisen lääkkeen antolaitteen oikean ja turvallisen käytön varmistamisen vastuissa on toistaiseksi epäselvyyttä, eikä yhteistyöstä apteekkien ja terveydenhuollon organisaatioiden välillä ole välttämättä sovittu.

Haastatteluissa tuotiin esille apteekin varaston ennakointiin liittyvät haasteet. Mikäli biologisten lääkevalmisteiden lääkewaihto otettaisiin maassamme laajamittaisesti käyttöön, olisi apteekkeilla lain edellyttämä velvollisuus toimittaa asiakkaalle asiointitihetkellä tosiasiallisesti edullisinta biologista vertailu- ja vaihtokelpoista lääkevalmistetta. Biosimilaarien käyttöönottoaste on ollut toistaiseksi niin alhainen, ettei apteekteilla välttämättä ole ollut tarvetta pitää biosimilaarivalmisteita varastossaan.

Kokonaisuus huomioiden lääkewaihto tulisi joka tapauksessa ottaa käyttöön asteittain, jotta prosessin sujuvuus, lisäresurssien ja osaamisen kehittämisen todelliset tarpeet voitaisiin realistisesti arvioida kaikkien toimijoiden taholta.

### 4.6.1 Farmaseuttisen henkilökunnan tarvitsema tuki lääkewaihdon toteuttamiselle

Haastatteluissa tunnistettiin erilaisia olemassa olevia (**taulukko 10**) ja tarvittavia (**taulukko 11**) työkaluja, joiden avulla biologisten lääkevalmisteiden lääkewaihto olisi mahdollista toteuttaa apteekkeissa turvallisesti. Toimivat ja tehokkaat apteekkitietojärjestelmät nähtiin lääkkeen toimittamisen ja neuvonnan tukemisessa erityisen tarpeellisina. Haastateltavien näkemysten mukaan apteekkijärjestelmiin olisi mahdollista integroida erilaisia biologisen lääkehoidon seurantaan helpottavia kysymyspattereita, joiden avulla apteekissa farmaseuttinen henkilö voisi arvioida, tuleeko potilas ohjata hoidon jatkoarviointiin terveydenhuoltoon.

Toimitetun lääkevalmisteen erän kirjaaminen apteekkijärjestelmiin automatisoituu haastateltavien perusteella lääkewarmennusjärjestelmän käyttöönoton myötä. Myös erilaisten muiden materiaalien, kuten kirjallisen materiaalin ja videoiden kehittäminen ja mallilaitteiden hyödyntäminen lääkeneuvonnassa nähtiin hyväksi.

**Taulukko 10.** Haastatteluissa ( $n = 32$ ) tunnistettuja olemassa olevia työkaluja, jotka mahdollistavat biologisen lääkewaihdon neuvonnan apteekissa sekä haastatteluissa esille tulleita ehdotuksia työkalujen kehittämiseksi.

Olemassa olevat työkalut	Kehitysehdotukset, jotka tulivat esille haastatteluissa
Apteekkijärjestelmät	<ul style="list-style-type: none"><li>Järjestelmien tulisi tukea ja ohjata farmasian ammattilaista nykyistä enemmän toimitusprosessissa, jotta ulkoa muistamisen tarve vähenisi</li><li>Potilaalle esitettävät standardoidut, biologista lääkehoitoa koskevat kysymykset, joiden avulla farmasian ammattilainen voi arvioida tarvetta ohjata potilas terveydenhuoltoon</li></ul>
Videot	<ul style="list-style-type: none"><li>Pistoshoidoista voisi tehdä samanlaisia videoita kuin esimerkiksi astmalääkkeistä</li></ul>
Kirjallinen materiaali potilaalle	<ul style="list-style-type: none"><li>Materiaalin standardointi</li><li>Materiaalin tulostaminen apteekissa</li></ul>
Mallilaitteet (demokynät, pistotyynt)	<ul style="list-style-type: none"><li>Riittävä osaaminen erilaisten laitteiden ominaisuuksista varmistettava apteekkeissa</li></ul>
Lääkewarmennusjärjestelmä (käyttöön 02/2019)	<ul style="list-style-type: none"><li>Eräseurannan automatisoinnin lisäksi siihen voisi liittää myös indikaatiotarkastuksen</li></ul>

Myös uusia, tarvittavia työkaluja tunnistettiin haastatteluissa useita (**taulukko 11**). Apteekkeihin kaivattiin erityisesti osaamisen tukea, mutta myös aikaa ja sopivaa tilaa pistettävän lääkkeen neuvontaan. Biologisten lääkevalmisteiden lääkewaihtoa varten pitäisi myös luoda yhteiset toimintamallit ja varmistaa tiedonkulku terveydenhuollon ja apteekkien välillä.

**Taulukko 11.** Haastatteluissa (n = 32) esitettyjä näkemyksiä työkaluista, joita tarvittaisiin apteekkeihin biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihdon toteuttamiseksi sekä haastatteluissa esille tulleita ratkaisuehdotuksia työkalujen luomiseksi.

Tarvittavat työkalut	Ratkaisuehdotukset, jotka tulivat esille haastatteluissa
Osaamisen tuki	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hoitavan lääkärin tavoitettavuuden parantaminen</li> <li>• Valtakunnalliset tai alueelliset osaamiskeskukset, joihin terveydenhuollon yksiköt ja apteekit voivat ottaa yhteyttä ongelmatilanteissa ("center of excellence")</li> <li>• Yhteiskoulutukset terveydenhuollon yksiköille ja apteekkeille</li> <li>• Apteekin yhdyshenkilö -malli biologisille lääkevalmisteille</li> <li>• Lääkeyrityksille vaatimus järjestää terveydenhuollon koulutusta tuotteen markkinoille tuonnin yhteydessä</li> </ul>
Aikaa ja osaamista neuvontaan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihdon toteuttaminen ajanvarauksella apteekissa</li> </ul>
Yhteiset toimintamallit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yhteiskoulutukset terveydenhuollon yksiköille ja apteekkeille</li> <li>• Alueelliset "konsensusmeetingit" terveydenhuollon ja apteekkien välillä</li> <li>• Apteekit mukaan potilaan hoitopolun kuvauksiin</li> </ul>
Tiedonkulku apteekin ja terveydenhuollon yksikön välillä	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valtakunnallinen lääkityslista</li> <li>• Biologisten lääkkeiden lääkemääräysten voimassaolon yhtenäistäminen</li> <li>• Toimitetun lääkevalmisteen erätiedon siirtyminen Kantaan</li> </ul>
Riittävän intimitetin varmistaminen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erillinen tila pistosopetukselle apteekkeissa</li> </ul>

### Tulosten pohdinta viranomaisnäkökulmasta

Haastatteluissa tuli esille tekijöitä, jotka sujuvoittaisivat biologisten lääkkeiden toimittamista, parantaisivat jäljitettävyyttä ja varmistaisivat lääkitysturvallisuuden toteutumisen nykyisissäkin rakenteissa. Tällaisia ovat esimerkiksi osaamisen tueksi sekä apteekin ja terveydenhuollon yksikön välisen tiedonkulun parantamiseksi esitetyt ratkaisuehdotukset. Parannustarpeiden merkitys korostuu entisestään, jos biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihto apteekkeissa otetaan käyttöön.

# 5 SUOSITUKSET

---

Tämän selvityksen perusteella Fimea katsoo, että biologisten lääkkeiden apteekissa tapahtuva lääkevaihto on mahdollista toteuttaa asteittain lääkitysturvallisuus varmistaen seuraavin ehdoin:

1. Fimea määrittää biologisten lääkkeiden kliinisen ja käytännöllisen vaihtokelpoisuuden. Tämä sisältää myös arvion antolaitteiden toiminnallisesta samankaltaisuudesta.
2. Lääkevaihto toteutuu apteekeissa. Apteekit varmistavat, että jo nyt voimassa oleva lakisääteinen velvoite asiakkaalle tarjottavasta lääkeneuvonnasta toteutuu kaikkia biologisia lääkevalmisteita toimittaessa. Tämä koskee myös opastusta lääkevalmisteen antolaitteen oikeaan ja turvalliseen käyttöön. Tarvittaessa apteekkihenkilöstön osaamista tulee tukea uusien työkalujen ja lääkevaihdon turvallista toteuttamista ohjaavien järjestelmien avulla.
3. Lääkevaihto toteutetaan apteekissa aina uuden biologisen lääkehoidon aloitusvaiheessa, 1. lääkemääräystä toimitettaessa. Jo käytössä olevan lääkehoidon lääketieteellisesti perusteltavissa oleva vaihtoväli voisi olla esimerkiksi 1 vuosi. Lääkkeen määrääjä voi kuitenkin käyttää harkintaa ja kieltää apteekissa toteutettavan lääkevaihdon lääketieteellisistä tai hoidollisista syistä, kuten lääkevaihdoissa nykyisin.
4. Antolaitteen oikeasta ja turvallisesta käytöstä varmistutaan apteekeissa myös puolesta-asiointiin ja lääkkeiden uusien toimittamistapojen yhteydessä.
5. Apteekkien ja muiden terveydenhuollon yksiköiden välillä varmistutaan siitä, että potilas saa sekä yhdenmukaista lääkeinformaatiota että opastusta antolaitteen käyttöön valmis- teella, jota hän tosiasiallisesti lopulta käyttää.
6. Tiedonkulku lääkehoitoon osallistuvien tahojen (lääkäri, sairaanhoitaja, apteekki) välillä on nykyistä toimivampaa ja strukturoidumpaa.
7. Kaikkien lääkehoitoon osallistuvien toimijoiden (lääkäri, sairaanhoitaja, apteekkihenkilöstö) biosimilaariosaamista kehitetään varmistamalla objektiivisen biosimilaari-informaation saatavuus ja tavoitavuus sekä perus- että täydennyskoulutuksen keinoin. Myös antolaitteosaaminen varmistetaan.

Selvityksen perusteella biologisten lääkkeiden lääkevaihdon käyttöönotto on mahdollista, mutta edellyttäisi huolellista suunnittelua ja mahdollisesti asteittaista toteuttamista. Tavoitteena tulisi olla lääkitysturvallisuuden turvaaminen järjestelmällä, joka ei tarpeettomasti kuormita vaihdon osapuolia, mutta mahdollistaa kustannusvaikuttavan lääkehoidon toteutumisen yksilön ja yhteiskunnannäkökulmasta katsottuna ilman, että potilaan lääkehoidon vaikuttavuus kärsii.

Ahomäki E, Tolonen H, Färkkilä M. Mitä biosimilaarit tuovat erikoissairaanhoidon. *Duodecim* 2019;135(2):115–117.

Australian government. Department of Health. Who chooses whether the biosimilar medicine or the reference biological medicine is used? [siteerattu 20.12.2018 a]. [www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/biosimilar-hp-who-chooses-whether-biosimilar-medicine-or-reference-biological-medicine-is-used](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/biosimilar-hp-who-chooses-whether-biosimilar-medicine-or-reference-biological-medicine-is-used)

Australian government. Department of Health. Which biosimilar medicines are available in Australia? [siteerattu 20.12.2018 b]. [www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/biosimilar-which-medicines-are-available-in-australia](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/biosimilar-which-medicines-are-available-in-australia)

Blackwell K, Semiglazov V, Krasnozhan D, ym. Comparison of EP2006, a filgrastim biosimilar, to the reference: a phase III, randomized, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2015;26(9):1948–1953. doi: 10.1093/annonc/mdv281.

Blauvelt A, Lacour J-P, Fowler JF, ym. Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *Br J Dermatol* 2018;179(3):623–631. doi: 10.1111/bjd.16890.

Bulsara C, McKenzie A, Sanfilippo F, ym. "Not the full Monty": a qualitative study of seniors' perceptions of generic medicines in Western Australia. *Aust J Prim Health* 2010;16:240–245.

Cohen H, Blauvelt A, Rifkin R, ym. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs* 2018;78(4):463–478. doi: 10.1007/s40265-018-0881-y.

Duodecim. Terveysportti. Lääketieteen termit [siteerattu 22.1.2019]. <http://www.terveysportti.fi/sovellukset/sanakirjat/#/q/nosebovaikutus>

European Medicines Agency. Assessment report: Lifmior. EMA/114647/2016 Corr.1 [siteerattu 29.4.2019]. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

European Medicines Agency. Search (lääkehaku) [siteerattu 4.12.2018]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products CHMP/437/04 Rev 1 2014 [siteerattu 19.12.2018]. [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf)

European Medicines Agency and European Commission. Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals. European Medicines Agency 2017.

European Medicines Agency ja Heads of Medicines Agencies. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module XVI Addendum I – Educational materials. EMA/61341/2015 [siteerattu 29.4.2019]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-xvi-addendum-i-educational-materials\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-xvi-addendum-i-educational-materials_en.pdf)

Euroopan parlamentti ja neuvosto. Asetus ihmisille ja eläimille tarkoitettuja lääkkeitä koskevasta yhteistyön lupa- ja valvontamenetelyistä ja Euroopan lääkeviraston perustamisesta (EY) 726/2004 [siteerattu 4.12.2018]. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2004\\_726/reg\\_2004\\_726\\_fi.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_fi.pdf)

Falck J. Biologisten lääkkeiden automaattinen lääkevaihto: järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus. Pro gradu -tutkielma. Helsinki: Helsingin yliopisto 2019.

Gill L, Helkkula A, Cobelli N, ym. How do customers and pharmacists experience generic substitution? *Int J Pharm Healthc Mark* 2010;4:375–395.

Glintborg B, Loft AG, Omerovic E, ym. To switch or not to switch: results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2019;78(2):192–200. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213474.

Glintborg B, Sørensen I, Loft A, ym. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2017;76(8):1426–1431. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210742.

Griffiths CEM, Thaçi D, Gerdes S, ym. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* 2017;176(4):928–938. doi: 10.1111/bjd.15152.

Hakkarainen T, Airaksinen M. Kuuri loppuun! Lääkeneuvonnan opas. Kuopio: Fortis 2001.

Heikkilä R, Mäntyselkä P, Ahonen R. Why people refuse generic substitution: a population survey of public opinion on generic substitution in Finland. *Drugs Ther Perspect* 2012;28(8):24–26.



Hirsjärvi S ja Hurme H. Tutkimushaastattelu. Teemahaastattelun teoria ja käytäntö. Helsinki: Gaudeamus 2015.

Häkonsen H, Eilertsen M, Borge H, ym. Generic substitution: additional challenge for adherence in hypertensive patients? *Curr Med Res Opin* 2009;25:2515–2521.

Hämeen-Anttila K, Katajavuori N. Haastattelututkimus. Kirjassa: Yhteiskunnallinen lääketutkimus – ideasta näyttöön. Helsinki: Palmenia 2008.

Inotai A, Prins CPJ, Csanádi M, ym. Is there a reason for concern or is it just hype? - A systematic literature review of the clinical consequences of switching from originator biologics to biosimilars. *Expert Opin Biol Ther* 2017;17(8):915–926. doi: 10.1080/14712598.2017.1341486.

International Conference on Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Harmonised tripartite guideline: Comparability of biotechnological /biological products subject to changes in their manufacturing process Q5E. 18.11.2004 [siteerattu 4.12.2018]. [www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q5E/Step4/Q5E\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5E/Step4/Q5E_Guideline.pdf)

International Pharmaceutical Federation. FIP statement of policy. Pharmacist's authority in pharmaceutical product selection: therapeutic interchange and substitution [siteerattu 20.12.2018]. [fip.org/www/uploads/data-base\\_file.php?id=403&table\\_id=](http://fip.org/www/uploads/data-base_file.php?id=403&table_id=)

Jørgensen K, Olsen I, Goll G, ym. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;10:389(10086):2304–2316. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5.

Kansaneläkelaitos. Lääkevaihto 31.3.2009 asti [siteerattu 26.10.2018 a]. [www.kela.fi/laakevaihto-ja-viitehintajarjestelma\\_laakevaihto-3132009-asti](http://www.kela.fi/laakevaihto-ja-viitehintajarjestelma_laakevaihto-3132009-asti)

Kansaneläkelaitos. Lääkevaihto ja viitehintajärjestelmä [siteerattu 26.10.2018 b]. [www.kela.fi/laakkeet\\_laakevaihto-ja-viitehintajarjestelma](http://www.kela.fi/laakkeet_laakevaihto-ja-viitehintajarjestelma)

Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, ym. Interchangeability of biosimilars: a European perspective. *BioDrugs* 2017;31(2):83–91. doi: 10.1007/s40259-017-0210-0.

Larkin H, Macdonald J, Lumsden R. Pharmacy-mediated substitution of biosimilars – a global survey benchmarking country substitution policies. *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBi Journal)* 2017;6(4):157–164. doi: 10.5639/gabij.2017.0604.034.

Ley S. Media release: PBAC world-first biosimilar drug decision 19.6.2015 [siteerattu 20.12.2018]. <https://www.health.gov.au/internet/ministers/publishing.nsf/Content/health-mediarel-yr2015-ley73.htm>

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Biologiset lääkkeet [siteerattu 3.12.2018 a]. [https://www.fimea.fi/laaketurvallisuus\\_ ja\\_tieto/biologiset-laakkeet](https://www.fimea.fi/laaketurvallisuus_ ja_tieto/biologiset-laakkeet)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Biosimilaarit [siteerattu 3.12.2018 b]. [https://www.fimea.fi/laaketurvallisuus\\_ ja\\_tieto/biosimilaarit](https://www.fimea.fi/laaketurvallisuus_ ja_tieto/biosimilaarit)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Vaihtokelpoiset lääkevalmisteet. Laatimisperiaatteet [siteerattu 3.12.2018 c]. [www.fimea.fi/laakehaut\\_ ja\\_luettelot/laakevaihto/laatimisperiaatteet](http://www.fimea.fi/laakehaut_ ja_luettelot/laakevaihto/laatimisperiaatteet)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimean kanta biosimilaarien vaihtokelpoisuuteen [siteerattu 3.12.2018 d]. [https://www.fimea.fi/laaketurvallisuus\\_ ja\\_tieto/biosimilaarit/fimean-kanta-biosimilaarien-vaihtokelpoisuuteen](https://www.fimea.fi/laaketurvallisuus_ ja_tieto/biosimilaarit/fimean-kanta-biosimilaarien-vaihtokelpoisuuteen)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen määräys lääkkeiden toimittaminen 2/2016 [siteerattu 19.12.2018]. [/www.fimea.fi/documents/160140/764653/20644\\_Maarays\\_laakkeiden\\_toimittamisesta\\_SUOMI\\_2011-12-19.pdf](http://www.fimea.fi/documents/160140/764653/20644_Maarays_laakkeiden_toimittamisesta_SUOMI_2011-12-19.pdf)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea ja Kansaneläkelaitos. Suomen lääketilasto 2017. Helsinki 2018.

Läkelaki 395/1987 [siteerattu 4.12.2018]. [www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/1987/19870395?search%5Btype%5D=pika&search%5Bpika%5D=%C3%A4%C3%A4kelaki](http://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/1987/19870395?search%5Btype%5D=pika&search%5Bpika%5D=%C3%A4%C3%A4kelaki)

McKinnon R, Cook M, Liauw W, ym. Biosimilarity and Interchangeability: Principles and Evidence: A Systematic Review. *BioDrugs* 2018;32(1):27–52. doi: 10.1007/s40259-017-0256-z.

Medicines for Europe. Positioning statements on physician-led switching for biosimilar medicines. Updated Jan 2019 [siteerattu 22.4.2019]. <https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/03/M-Biosimilars-Overview-of-positions-on-physician-led-switching.pdf>

Moorkens E, Vulto AG, Huys I, ym. Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview. *PLoS One*. 2017;28;12(12):e0190147. doi: 10.1371/journal.pone.0190147.

Ruskoaho H. Lääkekorvausjärjestelmän tarkastelua lääkkeiden näkökulmasta vuoden 2017 lääkesäästöihin liittyen. Sosiaali- ja terveysministeriön raportteja ja muistioita 2016:31 [siteerattu 4.12.2018]. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-00-3815-1>

Sarnola K, Merikoski M, Jyrkkä J, ym. Biosimilaarien käyttöönotto Suomessa – lääkäreiden näkemykset. Fimea kehittää, informoi ja arvioi - julkaisusarja 4/2019. Kuopio: Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2019.

Sosiaali- ja terveysministeriö. Rationaalinen lääkehoito [siteerattu 22.1.2019 a]. <https://stm.fi/rationaalinen-laakehoito>

Sosiaali- ja terveysministeriö. Biosimilaarien käytön lisäämisellä saavutetaan lääkekustannusten merkittäviä säästöjä [siteerattu 22.1.2019 b]. [https://stm.fi/artikkeli/-/asset\\_publisher/biosimilaarien-kayton-lisaamisella-saavutetaan-laakekustannusten-merkittavia-saastoja](https://stm.fi/artikkeli/-/asset_publisher/biosimilaarien-kayton-lisaamisella-saavutetaan-laakekustannusten-merkittavia-saastoja)

Sosiaali- ja terveysministeriö. Näkökulmia lääkehoitoon ja lääkkeiden jakeluun liittyvistä muutostarpeista – Virkamiesmuistio. Sosiaali- ja terveysministeriön raportteja ja muistioita 2019:5. Helsinki: Sosiaali- ja terveysministeriö 2019c.

Sosiaali- ja terveysministeriö. Rationaalinen lääkkeen määrääminen, toimittaminen ja käyttö nykyisissä ja tulevaisissa SOTE-rakenteissa. Sosiaali- ja terveysministeriön raportteja ja muistioita 12/2018. Helsinki: Sosiaali- ja terveysministeriö 2018.

Sosiaali- ja terveysministeriö. Lääkepolitiikka 2020. Kohti tehokasta, turvallista, tarkoituksenmukaista ja taloudellista lääkkeiden käyttöä. Sosiaali- ja terveysministeriön julkaisuja 2011:2. Helsinki: Sosiaali- ja terveysministeriö 2011.

Sosiaali- ja terveysministeriön asetus lääkevaihdoista 210/2003 [siteerattu 27.5.2019]. <https://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/2003/20030210>

Sosiaali- ja terveysministeriön asetus avohoidon ja laitoshoidon määrittelyn perusteista 1806/2009 [siteerattu 10.12.2018]. [www.finlex.fi/fi/laki/smur/2009/20091806](http://www.finlex.fi/fi/laki/smur/2009/20091806)

Sosiaali- ja terveysministeriön asetus lääkkeen määräämisestä. 1459/2016 [siteerattu 20.12.2018]. [www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/2010/20101088](http://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/2010/20101088)

Stakes ja Lääkehoidon kehittämiskeskus Rohto. Potilas- ja lääkehoidon turvallisuussanasto. Stakes työpapereita 28/2006 [siteerattu 19.12.2018]. [www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/75835/T28-2006-VERKKO.pdf?sequence=1](http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/75835/T28-2006-VERKKO.pdf?sequence=1)

Tutkimuseettinen neuvottelukunta. Eettinen ennakoarviointi ihmistieteissä [siteerattu 10.12.2018]. <https://www.tenk.fi/fi/eettinen-ennakoarviointi-ihmistieteissa>

Valtioneuvoston kanslia. Ratkaisujen Suomi. Pääministeri Juha Sipilän hallituksen strateginen ohjelma 29.5.2015 [siteerattu 22.1.2019]. [https://valtioneuvosto.fi/documents/10184/1427398/Ratkaisujen+Suomi\\_FI\\_YHDIS-TETTY\\_nettti.pdf](https://valtioneuvosto.fi/documents/10184/1427398/Ratkaisujen+Suomi_FI_YHDIS-TETTY_nettti.pdf)

Vermeer NS, Giezen TJ, Zastavnik S, ym. Identifiability of biologicals in adverse drug reaction reports received from European clinical practice. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105(4):962–969. doi:10.1002/cpt.1310.

Vezér B, Buzás Z, Sebeszta M, ym. Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents. *Curr Med Res Opin* 2016;32(5):829–834. doi:10.1185/03007995.2016.1145579.

# LIITTEET

---

## LIITE 1. Projektiryhmä

Ruokoniemi Päivi, projektipäällikkö, Fimea  
Tolonen Hanna, tutkija, Fimea ja Helsingin yliopisto

Airaksinen Marja, Helsingin yliopisto  
Ekman Niklas, Fimea  
Helle Marjo-Riitta, Fimea  
Hämeen-Anttila Katri, Fimea  
Kurki Pekka, Fimea, Helsingin yliopisto  
Lehtinen Terhi, Fimea  
Mäki-Ikola Outi, Fimea  
Reinikainen Leena, Fimea  
Rosenberg Pirjo, Fimea  
Sarnola Kati, Fimea  
Takaloeskola Minna, Fimea

**LIITE 2. Myyntiluvalliset biosimilaarit, jotka olivat kaupan Suomessa 24.8.2018.**

Vaikuttava aine (viitevalmiste)	Lääkevalmisteen nimi	Myyntiluvan haltija	Myyntiluvan myöntämispäivä	Myös avohoidossa käytettäviä valmisteita	Terapeuttisia alueita, esimerkkejä (tarkemmin valmisteyhteenvedossa)
<b>epoetiini alfa</b> (Eprex)	Binocrit	Sandoz GmbH	28/08/2007	X	Anemia, krooninen munuaisten vajaatoiminta
<b>epoetiini zeta</b> (Eprex)	Retacrit	Hospira UK Limited	18/12/2007	X	Anemia, krooninen munuaisten vajaatoiminta, verensiirrot, syöpä
<b>etanersepti</b> (Enbrel)	Erelzi	Sandoz GmbH	23/06/2017	X	Nivelreuma, selkärankareuma, läiskä- ja nivelpsoriaasi.
<b>filgrastiimi</b> (Neupogen)	Accofil	Accord Healthcare Ltd	18/09/2014	X	Neutropenia
<b>filgrastiimi</b> (Neupogen)	Nivestim	Hospira UK Ltd	08/06/2010	X	Syöpä, kantasolusiirrot, neutropenia.
<b>filgrastiimi</b> (Neupogen)	Zarzio	Sandoz GmbH	06/02/2009	X	Syöpä, kantasolusiirrot, neutropenia.
<b>filgrastiimi</b> (Neupogen)	Ratiograstim	Ratiopharm GmbH	15/09/2008	X	Syöpä, kantasolusiirrot, neutropenia.
<b>follitropiini alfa</b> (GONAL-f)	Bemfola	Finox Biotech AG	27/03/2014	X	Anovulaatio
<b>infliksimabi</b> (Remicade)	Inflectra	Hospira UK Limited	10/09/2013	-	Nivelreuma, Crohnin tauti, haavainen koliitti, selkärankareuma, nivelpsoriaasi, psoriaasi
<b>infliksimabi</b> (Remicade)	Remsima	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	10/09/2013	-	Nivelreuma, Crohnin tauti, haavainen koliitti, selkärankareuma, nivelpsoriaasi, psoriaasi
<b>insuliini glargine</b> (Lantus)	Abasaglar	Eli Lilly Regional Operations GmbH	09/09/2014	X	Diabetes mellitus
<b>insuliini lispro</b> (Humalog 100 U/ml)	Insulin lispro Sanofi	sanofi-aventis groupe	19/07/2017	X	Diabetes mellitus
<b>rituksimabi</b> (MabThera)	Ritemvia	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13/07/2017	-	Non-Hodgkinin lymfooma, polyangiitti
<b>somatropiini</b> (Genotropin)	Omnitrope	Sandoz GmbH	12/04/2006	X	Kasvuhäiriöt, kasvuhormonin korvaushoito
<b>trastutsumabi</b> (Herceptin)	Kanjinti	Amgen Europe B.V., Breda	16/05/2018	-	Rintasyöpä, mahasyöpä

### LIITE 3. Haastattelurunko (teemat ja mallikysymykset).

#### Teema 1 Tausta ja suhtautuminen lääkevaihtoon

- Kertoisitteko lyhyesti, miten suhtaudutte avoapteekissa nykyisin tapahtuvaan lääkevaihtoon eli geneeriseen substituutioon?
- Kuinka hyvin tunnette biologiset alkuperäislääkkeet ja biosimilaarit ja miten olette itse olleet niiden kanssa tekemisissä?
- Mitä ajattelette mahdollisesta biologisten lääkkeiden lääkevaihdoista avoapteekkeissa?
- Soveltuisiko nykyinen geneeristen valmisteiden lääkevaihtomalli myös biologisten lääkkeiden lääkevaihdon toteuttamiseen?

#### Teema 2 Lääkevaihdon lääkitysturvallisuus

- Mitä asioita täytyy huomioida lääkitysturvallisuuden varmistamiseksi, jos biologisten lääkkeiden lääkevaihto otettaisiin käyttöön avoapteekkeissa?
- Kuinka usein lääkevaihto voitaisiin näkemyksesi / näkemyksenne mukaan toteuttaa yksittäiselle potilaalle?
- Tulisiko vaihtojen määrää tai ajoitusta rajoittaa jollain tavalla?
- Onko eri käyttöaiheilla tai lääkeaineilla eroa lääkevaihdon toteuttamisen näkökulmasta?

#### Teema 3 Lääkevaihdon toteuttamisen edellytykset (eri sidosryhmillä teeman 3 kysymykset vaihtelivat näkökulman mukaan. Nämä kysymykset liittyvät apteekkien toimintaan)

- Millä edellytyksillä avoapteekkeissa toteutettava biologisten valmisteiden lääkevaihto voisi mielestäsi toimia?
- Millaista osaamista tai koulutusta tarvittaisiin apteekkeissa työskenteleville farmaseuteille ja proviisoreille?
- Mitä pitäisi ottaa huomioon lääkeneuvonnan toteuttamisen osalta?
- Millaisia vaikutuksia biologisten lääkkeiden avoapteekissa tapahtuvalla lääkevaihdoilla olisi hoitoon sitoutumiseen, lääkehoidon onnistumiseen ja lääkehoidon seurannan toteuttamiseen?
- Miten varmistettaisiin biologisen lääkevalmisteen eränumeron tallentaminen ja jäljitettävyys?
- Mitä pitäisi ottaa huomioon lääkevarastoinnin näkökulmasta?

#### Teema 4 Mahdollisen lääkevaihdon implementointi ja seuranta

- Jos lääkevaihto tulee joskus ajankohtaiseksi, miten toivoisitte, että lääkevaihto käytännössä otettaisiin käyttöön?
- Miten edustamasi organisaatio / työpaikka / järjestö ja muut lääkealan sidosryhmät tulisi ottaa mukaan käyttöönoton valmisteluun?
- Miten lääkevaihdon toteutumista tulisi seurata?
- Tuleeko vielä mieleen jotakin, mitä ei ole nyt käsitelty, mutta joka pitäisi huomioida biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihdoissa?

**LIITE 4. Lääkealan toimijat ja potilasjärjestöt, joiden kautta haastatteluihin osallistuneet henkilöt rekrytoitiin.**

Bayer Oy  
Diabeteshoitajat ry  
Apteekki- ja sairaalafarmasian erikoistumiskoulutuksen osallistajat, Helsingin yliopisto  
Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin sairaala-apteekki HUS Apteekki  
Itä-Suomen yliopiston apteekki  
Kansaneläkelaitos  
Kuopion yliopistollisen sairaalan sairaala-apteekki  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääketeollisuus ry  
Lääkkeiden hintalautakunta, STM  
Oriola Finland Oy  
Orion Oyj  
Oulun yliopistollisen sairaalan sairaala-apteekki  
Pirkanmaan sairaanhoitopiirin sairaala-apteekki tai PSHP sairaala-apteekki  
Pohjolan apteekkariyhdistys ry  
Reumaliitto  
Rinnakkaislääketeollisuus ry  
Sosiaali- ja terveysministeriö  
Suomen Apteekkariliitto ry  
Suomen Diabetesliitto ry  
Suomen Diabetestutkijat ja diabetologit ry  
Suomen Farmasialiitto SFL ry  
Suomen Gastroenterologiyhdistys ry  
Suomen Ihotautilääkäriyhdistys ry  
Suomen Lääkäriliitto  
Suomen Onkologiyhdistys r.y.  
Suomen Proviisoriyhdistys ry  
Suomen Reumahoitajayhdistys ry  
Suomen Reumatologinen Yhdistys ry  
Suomen Syöpäpotilaat ry  
Suomen Syöpäsairaanhoitajat ry  
Suomen yleislääketieteen yhdistys ry  
Tamro Oyj  
Turun yliopistollisen keskussairaalan sairaala-apteekki  
Yliopiston Apteekki

LIITE 5.

**Esimerkkejä, kuinka haastateltavat kuvasivat haastatteluissa (n = 32) biologisten lääkevalmisteiden ominaisuuksia, jotka tulisi ottaa huomioon arvioitaessa lääkevalmisteen soveltuvuutta lääkevaihtoon.**

Ominaisuus	Ominaisuuden kuvaus	Lainaus haastattelusta
Lääkeaineen ominaisuudet	Molekyylin koon ja monimutkaisuuden kasvaessa lääkeaine soveltuu huonomin vaihtoon.	"..mä luulen että mä voisin ehkä jonkun insuliinin kohdalla suhtautuu vähän vielä niin kuin eri tavalla eli sehän ei ole niin kompleksinen aine, eli siinä mielessä niin se vois ollakin ehkä semmonen mitä pystyis vaihtamaan..." APT10 "...eli mä oon huolissaan näistä 150 kilodaltonia painavista aineista kuten esimerkiksi nyt vasta-aineet kaikki, kun niissä on niin monta, se on monta kertaluokkaa monimutkaisempi molekyylillä kuin esimerkiksi nyt vaikka ibuprofeeni..." APT05
	Lääkeaineen pieni terapeuttinen leveys voi johtaa mahdollisissa annosteluvirheissä vakaviin seurauksiin.	"Puhutaan aineesta joka on niinku kapean terapeuttisen leveyden omaava valmiste eli pitää muistaa että siinä on helppo virhe tehdä." SAI04 "Insuliinissakin jos on vähän jotain muistiongelmia tai tommosta niin jos pistät molempaa pitkävaikutteista ja asut yksin niin kyl siinä voi henki luiskahtaa." APT15
	Mahdollinen vaihtoihin liittyvä immunogeenisyysriskin kasvaminen aiheuttaa huolta.	"..totta kai ne biosimilaarit vastaa sitä alkuperäisvalmistetta eli siinä sitten immunogeenisyyden suhteen ei pitäisi varmasti olla mitään eroja. Onhan se totta kai tutkittu ennen kuin sitä myyntilupaa on edes haettu." LÄÄ01 "...yli puolet potilaista ajan kanssa vähitellen immunisoituu ja nää switchit voi sitä mahdollisesti nopeuttaa, mut sitähän me ei tiedetä, siitä ei oo toistaiseksi mitään semmosta selvää näyttöä, mut et jos joku pieni proteiiniero tekee sen että se sitten, nopeutuu niin se on sääli..." LÄÄ02
Valmisteen koostumus ja laatu	Valmisteen sisältämät apuaineet	"..koska ei voida ihan varmasti tietää vaikka se on sama aine mutta nämä oheisaineet voi olla sitten se joka vie ojasta allikkoon..." POT001
	Valmisteen sisältämät proteiinit	"...voihan siellä olla jotain muutakin semmosta proteiinia mikä ei sovellu. Et se valmistusprosessi pitää tuntea että oikeesti että siellä ei oo semmosia allergeneja..." VIR04
	Biosimilaarien laatu yleisesti	"...tokikin ymmärrän et se voi olla jopa puhtaampi ja tavallaan alkuperäistä kehittyneempi se valmistusmekanismi" APT10 "No se riippuu ketkä niitä valmistaa niitä biosimilaareja sitte. Et jos vaikka nyt otetaan tää, mikä tässä nyt on ollu tää verenpainelääkejuttu niin, mikä se heijän laatu on tai sen biosimilaarivalmisteen laatu niin, kuka niitä pystyy tekeen." LÄÄ05
	Erien välinen vaihtelu	"..jos mietitään biologisten lääkkeiden eräkohtaiset erot, niin se on niinku yhtäläinen kuin se että meillä on biosimilaari." SAI06 "... jos nyt aattelee tän tuotevirheiden käsittelyn kannalta niin se on kuitenkin ihan oleellinen, kriittinen tieto et päästään juurisyytä selvittämään niin on se erätieto, ja varsinkin nyt sit vielä et jos, kun se valmistusmenetelmä on sellanen joka mahdollistaa sen pienen vaihtelun..." VIR17
Valmisteen käyttötapa ja -tarkoitus	Valmisteet, joita annostellaan usein soveltuvat paremmin lääkevaihtoon, sillä lääkkeen käyttäjä rutinoituu helpoimmin.	"...jos on insuliini jota pistetään monta kertaa päivässä, tai sitten joku biologinen reumalääke vaikka joka pistetään muutaman viikon välein, niin sitten jos sä vaikka joka kerta saat eri valmisteen kun sä haet sen kuukauden satsin niin, siihen liittyy jo sit se, niinku sen tekniseen toteuttamiseen liittyvä riski." VIR06
	Erot käyttötarkoituksessa ja käyttötarkoituksen ekstrapolointi...	"...peruseriaate että jos jollakin on joku tietty suoja johonkin indikaatioon niin sitähän sovelletaan tietty nytkin nykyisessä järjestelmässä, et millä tavoin se tässä välttämättä siitä poikkeais." TEO04 "...mutta se että olis selvitetty että ne on turvallisia niin se on ekstrapoloimista ja se ei oo sama asia." LÄÄ04
Antolaitteen ominaisuudet	Helppokäyttöisyys	"...musta se mekanismi on aina enemmän tai vähemmän sama ja sen oppii helposti, että sinänsä en pidä sitä suurena ongelmana." POT02 "...parempikin laite voi olla aluksi huonompi laite." APT12
	Samankaltaisuus muiden vaihtokelpoisten laitteiden kanssa	"..jos ajattelee erityisesti jotain vaikka insuliinikyniä niin niiden pitäis olla niiden laitteiden semmosia että ne on, sillä tavalla yhteneväisiä että virheannostelun mahdollisuus on häviävän pieni et niiden pitää olla myös similaareja." TEO08 "...erilaisia kyniä on kymmeniä erilaisia eli kyllä se jokainen kynä ja niissä on omat ominaisuudet..." HOI03
	Soveltuvuus eri potilasryhmille	"..jopa saattaa olla tämmösiä fyysisiä esteitä käyttää jotain tiettyä annostelulaitetta..." LÄÄ01
	Laitteeseen kuuluvat oheisvälineet	"...joskus voi olla ihan hyväkin jopa sitä että, pystyttäis jakamaan siinä samalla kun se annetaan se laite niin sitten oikeat neulat että sillä varmasti turvataan se, että aina iäkkäämpiä miettii siinä että jos, ja miettii sitä että hänellä on vanhoja neuloja käyttämättä että hän käyttää ne ensin ja muuta että jos ne ei sitten täysin sovellukaan niin siinä voi sitten lääkehoito mennä täysin pieleen." APT11
Vasteen seuranta	Mahdollisuus omaseurantaan ja annoksen säätämiseen...	"Et ne on tavallaan pyritty opettaan ja neuvoon niin et he pysty itse sen annoksen muuttamaan." LÄÄ05

Ominaisuus	Ominaisuuden kuvaus	Lainaus haastattelusta
		"..jos mietitään käyttöaiheita niin joku diabetesvalmisteet, niin niissä yleensä hoitotasapaino on aika hyvä, potilas pystyy itse tekemään hoidon seurantaan verensokerimittauksin.." APT01
Samaan indikaatioon käytettävät muut lääkeaineet	Terapia-alueen muiden valmisteiden kehitys	"..potilaan elämäntapa varmaan niinku insuliinihoidossa olevalla on muutenkin sellanen että se lääkevalmiste vaihtuu useammin, että, se on tätä polvien uusiutumista.." APT11
Valmisteeseen liittyvä muu materiaali	Myyntilupaan liittyvä kansallisesti implementoitava riskin minimointimateriaali	"Ja just se riskinhallintasuunnitelmien harmonisointi ja näiden minimointitoimien harmonisointihan on sitten tosi kriittistä koska se et jos se valmiste vaihtuu ja hän saa koko ajan eri kortin ja eri ohjeet niin sehän on aika hämmäntävä ajatus niinku varmaan potilaalle." VIR10
	Yrityksen toimittama lisämateriaali lääkkeen käyttäjälle	"..yritys on meille toimittanu sellasia kortteja, lappusia, mainosmateriaalia mitä sitten että muista antaa [alkuperäisvalmisteen] käyttäjälle et kun se tulee lääkettä ostamaan niin että menkää tälle nettisivulle ja menkää sieltä oppimaan lisää lääkkeestä, kannustetaan siihen." APT14

Selitteet: APT= apteekkiala ja farmasian ammattilaiset, LÄÄ = lääkkeen määrääjät, HOI = hoitajat, TEO = teollisuus ja lääketukkuiliike, VIR = viranomainen, POT = potilas, SAI = sairaala-apteekki. Lyhenteen perässä oleva numero on satunnaisesti valittu haastateltavakohtainen numero.





Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus | Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet | Finnish Medicines Agency

PL 55, 00034 FIMEA | Käyntiosoitteet: Helsinki, Mannerheimintie 103b | Mannerheimintie 166, Helsinki (Valvontalaboratorio) | Microkatu 1, Kuopio