

Jukka Sallinen
LT
Yksikön päällikkö, Fimea

Mvasi on ensimmäinen bevasitsumabin biosimilaari

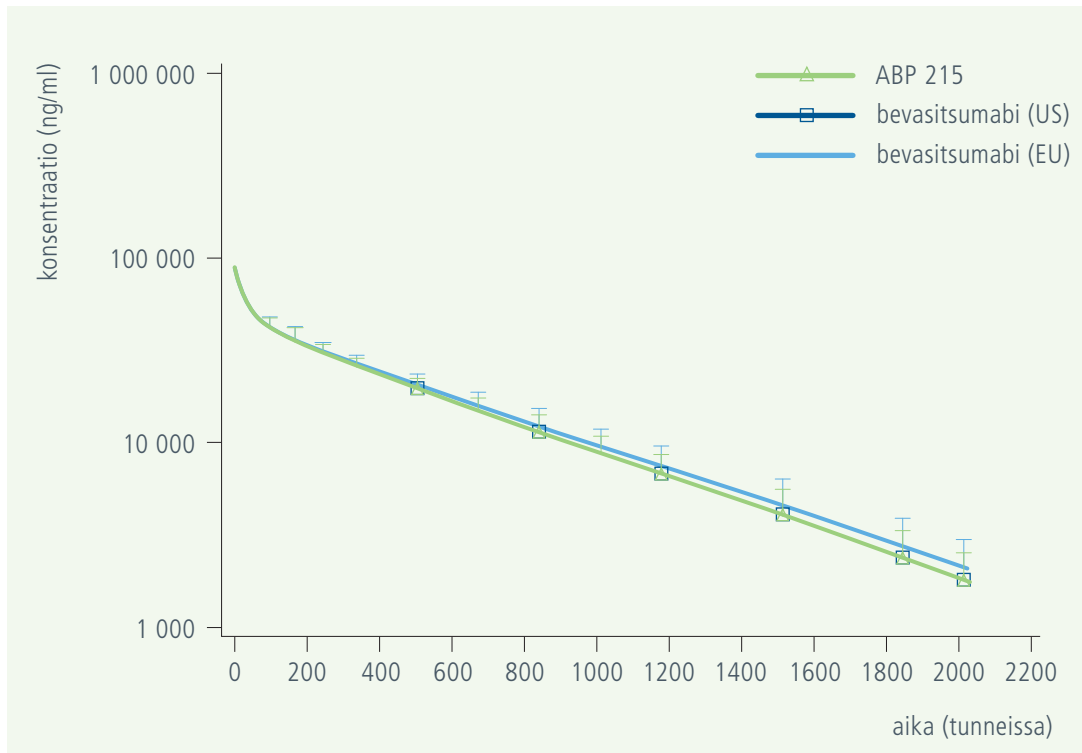
Bevasitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, jota käytetään monien edenneiden syöpien hoidossa yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa. Se hillitsee syöpäkasvaimille tärkeää verisuonten kasvua. Mvasi on ensimmäinen bevasitsumabin biosimilaari.

Syövän lääkehoitomuodot ovat kehittyneet ilahduttavasti, mutta samalla myös lääkekustannukset uhkaavat karata käsistä. Biosimilaarien kauppaantulo mahdollistaa biologisten lääkevalmisteiden välisen hintakilpailun käynnistymisen ja synnyttää siten lääkekustannussäästöjä niin yksilön kuin yhteiskunnankin näkökulmasta tarkasteltuna.

Bevasitsumabi on syöpäpotilaiden hoidossa laajasti käytetty biologinen lääke. Siksi Euroopassa vuoden alussa myyntiluvan saanut ensimmäi-

nen biosimilaari bevasitsumabi Mvasi on tervetullut uutuus. Sen virallisiin käyttöaiheina ovat viitevalmiste Avastinin tavoin monet yleiset syövät kuten esimerkiksi rinta-, keuhko-, munuais-, munasarja-, kohdunkaulan syöpä sekä paksu- ja peräsuolisyöpä. Lääke on aiheellinen vasta taudin levinneessä vaiheessa. Mvasi annostellaan infuusiona laskimoon ja sitä annetaan yhdistelmähoitona kukin syöpätyypin osalta joko ensilinjana hoitona tai syövän uusiuduttua. Avastinin vuosimyynti Suomessa on ollut noin 20 miljoonaa euroa.

Kuvio 1. Keskimääräinen (+ SD) seerumin lääkeainepitoisuus, ABP 215 = Mvasi, bevasitsumabi (US) ja bevasitsumabi (EU) ajan funktiona terveillä vapaaehtoisilla kerta-annoksen (i.v.) jälkeen. Lähde: Mvasin EPAR.



Bevasitsumabi sitoutuu verisuonten endoteelikasvutekijään (VEGF), joka on pääasiainen tekijä vaskulo- ja angiogeneesissä. Bevasitsumabi estää siten VEGF:n kiinnittymisen endoteelisolujen pinnalla sijaitseviin Flt-1- (VEGFR-1) ja KDR (VEGFR-2) -reseptoreihin.

Kun VEGF:n biologinen aktiivisuus estyy, vähentää se kasvaimen verisuonitusta ja normalisoi jäljellä olevia verisuonia. Samalla se estää uusien verisuonien muodostumista ja sitä kautta estää myös kasvaimen kasvua.

Biosimilaari bevasitsumabin biofarmaseuttinen ja prekliininen kehitys

Biosimilaarien kehityksen perustana on vertailuvalmisteen valmiste-erien seikkaperäinen analysointi ja valmis-

Bevasitsumabin vaikutusmekanismin ja lääkkeen luonteen pohjalta voidaan olettaa, että Mvasi ja sen vertailuvalmiste Avastin toimivat kaikissa Avastinille aiemmin hyväksytyissä käyttöaiheissa toisiaan vastaavasti.

teiden välisen laadullisen vertailukelpoisuuden osoitus. Eräkohtaisesta vaihtelusta pyritään muodostamaan kokonaiskäsitys käyttämällä mittareina lukuisia fysikokemiallisia ja biologisia in vitro -menetelmiä.

Mvasin kehitystyössä tuotteen rakenne- ja puhtausanalyseissä sekä toiminnallisuustesteissä käytettiin yhteensä noin 80 eri menetelmää tai kriteeriä, joissa Mvasi ja vertailuvalmiste Avastin-eriä vertailtiin toisiinsa. Näillä herkillä menetelmillä pystyttiin ohjaamaan valmistusprosessin kehitystä tuottamaan yhdenmukaisia eriä. Koevalmisteiden farmakoki-

netiikkaa ja turvallisuutta tutkittiin lisäksi eläinmalleissa ja ne todettiin teholtaan samankaltaisiksi viitevalmiste-erien kanssa. Turhien eläinkokeiden välttämiseksi biosimilaarilääkkeiltä ei kuitenkaan lähtökohtaisesti vaadita yhtä laajaa prekliinistä tutkimusohjelmaa kuin viitevalmisteelta, joten esimerkiksi lisääntymistoksisuus- tai karsinogeenisyyskokeita ei tehty.

Kliiniset tutkimukset

Bevasitsumabin kliininen ohjelma koostui kahdesta tutkimuksesta. Faasi 1 -vaiheen kokeessa vertailtiin

Taulukko 1. Hoitovaste Mvasi vs. Avastin (tutkimus 265) ja aiemmat vastaavat bevasitsumabitutkimukset ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla. Lähde: Mvasin EPAR.

Julkaisu		Tutkittavien lukumäärä	ORR (95 % CI)
Johnson 2004	bevasitsumabi + karboplatiini + paklitakseli	34	0,32 (0,17–0,51)
Nishio 2009	bevasitsumabi + karboplatiini + paklitakseli	121	0,56 (0,47–0,65)
Sandler 2006	bevasitsumabi + karboplatiini + paklitakseli	381	0,35 (0,47–0,65)
Reck 2010	bevasitsumabi + sisplatiini + gemsitabiini	329	0,35 (0,30–0,40)
Tutkimus 265	bevasitsumabi + karboplatiini + paklitakseli	314	0,42 (0,36–0,47)
	ABP 251 + karboplatiini + paklitakseli	328	0,39 (0,34–0,45)

ORR objektiivisen vasteen saaneiden osuus (objective response rate)
CI luottamusväli

Mvasin ja kahden Avastin erän (EU ja US) farmakokinetiikkaa yhteensä 202 terveellä vapaaehtoisella. Tässä tutkimuksessa bevasitsumabin seerumipitoisuuksien todettiin olevan yhteneväiset kerta-annoksen jälkeen (kuvio 1). Faasi III satunnaistettu kaksoissokkotutkimus käsitti yhteensä 630 ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavaa potilasta ja se toteutettiin 17 maassa. Tutkimuksen tavoitteena oli osoittaa Mvasi-valmisteen tehon, turvallisuuden ja immunogeenisyyden samankaltaisuus EU-alueella kaupan olleeseen Avastiniin (EU) verrattuna.

Päävastemuuttujana käytettiin objektiivisen vasteen riskisuhdetta: objektiivinen vaste arvioitiin mittaamalla syöpäkasvaimen koon muutosta 19 viikon hoitojakson aikana yleisesti hyväksytyjen mittauskriteerien (RECIST v.1.1) mukaisesti ja sokkoutetut radiologit arvioivat hoitoryhmät keskitetysti. Objektiivinen vaste saavutettiin Mvasi-hoidetuilla 39 %:lla ja Avastin-hoitoryhmässä 42 %:lla potilaista riskisuhteen (Mvasi/Avastin) ollessa siten 0,93. Tulos täytti tutkimukselle etukäteen asetetun vaatimuksen biosimilaarisuuden osoittamisesta, ja tutkimuksen kokonaistulos oli linjassa aiempien tutkimustulosten kanssa (taulukko 1). Biosimilaarivalmisteiden myyntiluvulle asetettujen kriteerien mukaisesti kummassakaan

kliinisessä tutkimuksessa ei myöskään havaittu merkittäviä eroja valmisteen turvallisuusprofileissa eikä niiden aiheuttamassa immunogeenisyydessä.

Pohdinta

Biosimilaarien kehityksessä pyritään tuottamaan mahdollisimman tarkasti viitevalmisteen kaltainen lääkevalmiste. Geneeristen pienimolekulaaristen lääkkeiden kehitykseen verrattuna biosimilaarien kehitys on teknisesti huomattavasti vaativampaa.

Biosimilaarien kehitystyössä on oleellista käyttää mahdollisimman herkkiä ja monipuolisia analyysimenetelmiä, jotta valmisteen väliset pienetkin erot voidaan havaita lukuisten mahdollisten poikkeamien joukosta. Tämän vuoksi oleellisin osa kehitystyöstä tapahtuu biofarmaseuttisen tutkimuksen ja prosessikehityksen alueella kliinisen kehitysvaiheen roolin ollessa lähinnä biosimilaarisuutta varmistava.

Ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavat potilaat muodostavat potilasryhmän, joka voidaan katsoa riittävän herkäksi paljastamaan bevasitsumabivalmisteiden välisiä kliinisiä eroja, jos sellaisia olisi odotettavissa. Tutkimuspopulaation herkkyyden lisäksi tutkimuspopulaation tulee myös olla

riittävän suuri, jotta mahdolliset kliiniset eroavaisuudet valmisteen välillä voidaan luotettavasti poissulkea. Mvasin tapauksessa kliininen vertailukelpoisuus Avastinin kanssa varmistettiin suuressa, yli 600 ei-pienisoluisesta keuhkosyöpää sairastavaa potilasta käsittävässä tutkimuksessa. Bevasitsumabin vaikutusmekanismin ja lääkkeen luonteen pohjalta voidaan olettaa, että Mvasi ja sen vertailuvalmiste Avastin toimivat kaikissa Avastinille aiemmin hyväksytyissä käyttöaiheissa toisiaan vastaavasti. ●

KIRJALLISUUTTA

- Ekman N. Biosimilaarivalmisteet – vartenotettava vaihtoehto. *Sic!* 2017; 7(2): 38–41.
- Kurki P. Biosimilaarit ovat vaihtokelpoisia – pallo on nyt lääkkeen määrääjillä. *Sic!* 2017; 7(2): 42–3.
- Rannanheimo P, Kiviniemi V. Biosimilaarien käyttöönottoa voidaan edistää erilaisin keinoin. *Sic!* 2017; 7(3–4). Julkaistu 8.1.2018. [sic.fi-mea.fi](http://sic.fi/mea.fi)
- Ruokoniemi P. Fimea tarjoaa luotettavaa tietoa biosimilaareista. *Sic!* 2017; 7(2): 45.

