

NIKLAS EKMAN
FT
Erikoistutkija, Fimea

PEKKA KURKI
LKT, dosentti
Tutkimusprofessori, Fimea

Biosimilaarit – LÄÄKEALAN KUUMA PERUNA 2013

Biologisten lääkkeiden asema lääkeshoidossa vahvistuu ja niiden osuus lääkekustannuksista kasvaa nopeasti, sillä lääketieteellisyys on siirtänyt tuotekehityksensä painopistettä biologisiin lääkkeisiin. Lääkekustannusten kasvua voidaan jarruttaa käyttämällä biosimilaareja. Suomessa on jo myynnissä filgrastiimia, epoetiinia ja somatropiinia sisältäviä biosimilaareja.

Lähi vuosina Suomen kaikkein myydyimmät (biologiset) lääkkeet (**taulukko 1**) menettävät suojan biosimilaarilääkkeitä vastaan. Useimmat kansainväliset lääkejäätit ja lukuisat pienemmät lääkeyritykset ovat läheneet mukaan biosimilaaritehitykseen. Terveysthuollossa ollaan kuitenkin edelleen epävarmoja biosimilaarilääkkeiden suhteen, vaikka hinnat on saatu laskuun eikä turvallisuusongelmia ole todettu.

Biologisten lääkkeiden osuus lääkeshoidossa lisääntyä

Tutkiva lääketieteellisyys on siirtänyt tuotekehityksensä painopistettä biologisiin lääkkeisiin. Niiden osuus kehitteillä olevista lääkkeistä on jo yli 30 %, joten uusia ja parempia biologisia lääkkeitä on odotettavissa. Valitettavasti lantilla on myös toinen puoli eli lääkekustannusten kasvu.

Hintakilpailun puutteessa biologisten lääkkeiden kustannukset ovat pitkään nousseet nopeammin kuin muiden lääkeyryhmien (Oravilahti ym. 2012). Yhteiskunnan mahdollisuudet investoida tulevina vuosina huomattavasti enemmän lääkehoitoon eivät vaikuta hyviltä, joten nykyinen kehitys on ennen pitkää kestävä.

Biosimilaarien tilanne Euroopassa

Biologisten lääkkeiden kopioiminen on vaikeaa, joten rinnakkaislääkkeiden kehitysmalli ei sovi niille. Euroopan lääkevirston ihmislääkekomitea (CHMP) on julkaissut useita ohjeistoja edistääkseen turvallisten ja tehokkaiden biosimilaarivalmisteiden kehitystä.

Biosimilaarien myyntilupahakemuksia on tähän mennessä käsitelty 19. Neljä hakemusta on parhaillaan arvioitavana, joukossa ensimmäinen monoklonaalinen vasta-aine. Suomessa on tällä hetkellä myynnissä kolme

Taulukko 1. Suomen 10 myydyintä lääkevalmistetta 2011. Biologisten lääkkeiden kaupanimet on vahvennettu. LÄHDE: SUOMEN LÄÄKEDATA OY 2012.

Lääkevalmiste	Tukku myynti (milj. euroa)
HUMIRA , reumalääke (adalimumabi)	38,4
REMICADE , reumalääke (infliksimabi)	28,3
ENBREL , reumalääke (etanersepti)	26,9
LANTUS , diabeteslääke (glargininsuliini)	26,6
SERETIDE, astmalääke (salmeteroli, flutikasoni)	26,5
EBIXA, dementiaalääke (memantiini)	23,1
LYRICA, epilepsialääke (pregabaliini)	22,2
LEVEMIR , diabeteslääke (detemirinsuliini)	20,9
SYMBICORT TURBUHALER, astmalääke (formoteroli ja budesonidi)	20,9
BURANA, tulehduskipulääke (ibuprofeeni)	20,7

EU:ssa biosimilaari- lääkkeen laadun tulee täyttää samat vaatimukset kuin minkä tahansa uuden biologisen lääkkeen.

biosimilaarifilgrastiimia, kaksi epoetiinia ja yksi somatropiini.

Kokemukset markkinoilla olevista biosimilaareista

On hyvä muistaa, että termiä biosimilaari käytetään joskus myös sellaisista kopiolääkkeistä, joita ei ole kehitetty EU:ssa edellyttävien vaatimusten mukaan ja joilla ei ole asiaa EU:n lääkemarkkinoille (Weise ym. 2011). EU:ssa biosimilaarilääkkeen laadun tulee täyttää samat vaatimukset kuin minkä tahansa uuden biologisen lääkkeen.

Ennen myyntiluvan myöntämistä biosimilaari- ja alkuperäislääkettä on verrattu keskenään satunnaistetuissa ja sokkoutetuissa tutkimuksissa, yleensä useilla sadoilla potilailla. Tehon ja yleisten haittojen osalta myyntiluvan saaneet biosimilaarit ovat siis esikuvansa veroisia.

Yllättävien, juuri kyseisestä biosimilaarivalmisteesta johtuvien haittojen varalta voidaan valmisteen riskinhallintaohjelmaan liittää erityisiä riskinhallintatoimia, kuten

potilasrekistereitä. Esimerkiksi kasvuhormoni-biosimilaarilta edellytettiin rekisteriin rekrytoitiin 1 840 potilasta ja epoetiinirekisteriin 3 900 potilasta.

Filgrastiimi-biosimilaarilta puolestaan vaadittiin erityisiä

selvityksiä tehosta ja turvallisuudesta harvinaisissa kroonisissa neutropenioissa sekä kantasolujen luovuttajien seuranta. Tehostetusta seurannasta huolimatta ei usean vuoden käytön aikana ole todettu sellaisia haittavaikutuksia, joita ei olisi esiintynyt alkuperäisvalmisteella.

Vertailtavuuden osoittaminen molekyyl- ja solutasolla

Nyt markkinoille pyrkivät, isokokoiset ja monimutkaiset biosimilaarit, kuten vasta-aineet, ovat analytiikan osalta haasteellisia. On kuitenkin käynyt selväksi, että riittävän tarkka analyttinen vertailututkimus voidaan suorittaa onnistuneesti myös näillä valmisteilla. Biosimilaarin

jatkokehityksen kannalta on ensisijaisen tärkeää ymmärtää, miten havaitut erot vaikuttavat lääkkeen tehoon ja turvallisuuteen. Sama koskee myös alkuperäislääkkeitä.

Tuotantoprosessin muutosten takia alkuperäislääkkeiden laatuprofiilit saattavat muuttua ajan myötä (Schiestl ym. 2011). Jotta muutokset voidaan hyväksyä, tulee alkuperäislääkevalmistajan osoittaa vertailtavuustutkimuksissa, että muutetulla tuotantomenetelmällä tuotettu lääke on vertailukelpoinen myyntiluvan saaneen lääkkeen kanssa. Biosimilaarivalmisteen vertailtavuustutkimukset ovat vaativampia, mutta samoja periaatteita käytetään molemmissa vertailtavuustutkimuksissa. Kokemusta erilaisista myös isoille ja monimutkaisille biologisille lääkkeille tehtävistä vertailtavuustutkimuksista on siis olemassa jo ennestään.

Kliinisiä väärinkäsityksiä ja kiistakysymyksiä

Biosimilaarilääkkeen kehittämisessä on olennaista etsiä eroja vertailuvalmisteeseen, ei todistaa uudelleen alkuperäislääkkeen vaikuttavan aineen tehoa ja turvallisuutta. Erojen havaitsemiseksi tutkimuksissa on käytettävä niitä muuttujia, jotka ovat herkkiä, ei välttämättä niitä muuttujia, joiden avulla uuden vaikuttavan aineen teho lopullisesti todistetaan.

Monilla biologisilla lääkkeillä on useita käyttöaiheita. Biosimilaaria ja alkuperäisvalmistetta verrataan sellaisessa käyttöaiheessa, jossa mahdolliset erot paljastuvat helpoimmin. Jos lääkkeen vaikutus välittyy saman reseptorin kautta kaikissa käyttöaiheissa, voidaan olettaa tehon ja turvallisuuden olevan samankaltaisia myös muissa käyttöaiheissa, kun otetaan huomioon biosimilaarin ja alkuperäislääkkeen samankaltaisuus fysikokemiallisissa ja toimintaa mittaavissa *in vitro* -testeissä sekä niiden farmakokineettinen bioekvivalenssi.

Toinen kiistanalainen asia on biosimilaarien ja niiden viitevalmisteen vaihtokelpoisuus. Väitetään, että alkuperäislääkkeen vaihto biosimilaariin sisältää riskejä, kuten immuunireaktioita. Näin voisi ollakin, jos biosimilaari olisi immunologisesti erilainen kuin alkuperäislääke.

Biosimilaarivalmisteen kehitykseen kuuluu vertailu viitevalmisteeseen säännöllisillä immunologisilla testeillä, jatkuvassa annossa vähintään vuoden ajan. Jos eroja ei ole, vaihto voidaan tehdä sairaalassa ja valvotusti myös

avohoidossa. Jos valmiste annetaan erityisellä antolaitteella, täytyy potilas mahdollisesti opettaa käyttämään uutta antolaitetta.

Biologisten lääkkeiden vaihto ei ole suositeltavaa tietyissä tilanteissa, joissa potilaalla on erityisen suuri riski immunologisiin komplikaatioihin. Esimerkiksi hemofiliapotilailla ei ole immunologista toleranssia normaaleille hyytymistekijöille, joten valmisteiden vaihtoa pyritään välttämään.

Biosimilaarit globalisoituvat

Euroopassa alun perin kehitettyä mallia biosimilaarilääkkeiden hyväksymiseksi sovelletaan nykyään laajasti myös muualla maailmassa. Kanadassa, Japanissa, Australiassa sekä useissa Aasian, Lähi-idän ja Etelä-Amerikan maissa on lakiperusta biosimilaarilääkkeille. Yhdysvalloissa kongressi hyväksyi lakiehdotuksen biosimilaarilääkkeistä maaliskuussa 2010, ja ensimmäiset ohjeistot julkaistiin helmikuussa 2012.

Vaikka tilanne on viime vuosien aikana ohjeistojen yleistymisen myötä merkittävästi parantunut, globaalin lääkekehitysohjelman laatiminen biosimilaarilääkkeelle on edelleen haastavaa. Johtavat lääkevalvontaviranomaiset, kuten EMA ja FDA, keskustelevat jatkuvasti siitä, miten globaalia lääkekehitystä voitaisiin edesauttaa.

Biosimilaarien tulevaisuus ja vaikutukset terveydenhuoltoon

Vuonna 2017 on kopiaoinnilta suojaamattomia biologisia lääkkeitä noin 70 miljardin dollarin arvosta. Tämä näkyvä on houkuttanut sekä rinnakkaislääke- että innovatiivista teollisuutta, ja vireillä on tiettävästi satoja biosimilaarien kehitysprojekteja (Schofield 2012).

Se, kuinka paljon terveydenhuolto Suomessa ja muualla voi hyötyä biosimilaareista, riippuu tällä hetkellä eniten siitä, halutaanko niitä käyttää. Vaikka monen biologisen lääkkeen hintataso on biosimilaarien markkinoille tulon jälkeen laskenut kymmeniä prosentteja, eri maiden välillä on silti suuria eroja biosimilaarien käytössä. Suomi kuuluu toistaiseksi konservatiivisiin maihin. Tällainen ”merkkilääkkeiden” suosiminen on kallista ylellisyyttä.

Erot biosimilaarien käytössä johtunevat osittain siitä, kuinka paljon biosimilaareista tiedetään ja mistä lähteistä tieto on saatu. Tällä hetkellä alkuperäislääkkeet ja



biosimilaarit kamppailevat lähinnä sairaaloiden peruslääkevalikoimien tarjouskilpailuissa. Tulevaisuudessa lääkehuollosta vastaavien tahojen on päätettävä, odotetaanko biosimilaarien käytön lisääntymistä pelkän informaatio-ohjauksen varassa vai pitääkö biosimilaarien käyttöä ryhtyä ohjeistamaan samaan tapaan kuin rinnakkaislääkkeiden osalta on tehty.

Innovatiivinen lääketieteellinen on suhtautunut kriittisesti biosimilaareihin ja epäillyt, että ne kurjistavat innovaatiota. Teollisuuden arvellaan investoineen biosimilaareihin jo yli 10 miljardia dollaria, ja tuotantokapasiteetti ja kliininen kehitystoiminta käyvät ylikierroksilla (Schofield 2012). Kokonaisuudessaan bioteknologiasektori on siis hyötynyt ja laajentunut. Samaan aikaan kehitetään kuumeisesti uusia, innovatiivisia biologisia ja parannettuja versioita nykyisistä alkuperäislääkkeistä.

Biosimilaarien käyttö johtaa tuskin lääkekustannusten laskuun. Säästynyt raha käytetään sen sijaan muihin lääkkeisiin, mukaan luettuna uudet innovatiiviset lääkkeet. Suurimman hyödyn saavat siis lopulta potilaat. ■

Täsmällisintä tietoa nykyisistä biosimilaarilääkkeistä on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) verkkosivuilla (www.ema.europa.eu/ema) olevista julkisista arviointilausunnoista ja ohjeistoista.

Kirjallisuutta

Orvilahti T, ym. *Biologisten lääkkeiden kustannukset*. *Sic!* 2012; 2(2): 47–9.

Schiestl M, ym. *Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals*. *Nat Biotechnol*. 2011; 29(4): 310–2.

Schofield I. *Biosimilars, boom or bust?* *SCRIP* 100 2012.

Weise M, ym. *Biosimilars – why terminology matters*. *Nat Biotechnol*. 2011; 29(8): 690–3.