

JULKAISTU NUMEROSSA [3/2011](#)
BIOLOGISET LÄÄKKEET

Biologisten lääkkeiden laadunvalvonta

Jaana Vesterinen, Tom Wikberg



Biologisten lääkkeiden ja ATMP-valmisteiden laadunvalvontaan sovellettavat menetelmät poikkeavat merkittävästi kemiallisten lääkkeiden tutkimuksessa käytetyistä menetelmistä. Uudentyyppisten lääkkeiden tehon testaus on haastavaa, mutta olennaista niiden laadun varmistamiseksi.

Uudet biologiset lääkkeet ja ATMP-valmisteet saavat myyntilupansa keskitetysti Euroopan lääkeviraston EMA:n kautta koko ETA-alueelle. EMA vastaa myös keskitetyn myyntiluvan saaneiden lääkkeiden (CAP-valmisteet, Centrally Approved Products) laadunvalvonnasta.

EMA:lla ei ole omaa laboratoriota. Siksi laadunvalvonnasta on vastannut vuodesta 1999 lähtien virallisten lääkkeiden valvontalaboratorioiden verkosto (OMCL-verkosto, Official Medicines Control Laboratory Network). Euroopan neuvoston lääkkeiden laatuasioista vastaava organisaatio EDQM (Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare) koordinoi OMCL-verkoston toimintaa.

OMCL-verkoston laboratorioissa tutkitaan markkinoilla olevien lääkkeiden ominaisuuksia, kuten lääkeainepitoisuuksia, puhtautta ja tehoa. Tavoitteena on varmistaa, että ominaisuudet ovat valmistajan esittämien ja myyntiluvan myöntämisen yhteydessä hyväksytyjen laatuvaatimusten mukaiset.

Fimean valvontalaboratorio on osa eurooppalaista laadunvalvontajärjestelmää

Fimean valvontalaboratorio on OMCL-verkoston täysjäsenenä ollut mukana kehittämässä ja toteuttamassa valvontaohjelmia alusta lähtien. CAP-valmisteiden laadunvalvontaan osallistuvilta laboratorioilta edellytetään tietyn tason, ulkopuolisen arvioijan hyväksymää laatuja järjestelmää.

Laboratoriossa on vuosittain tutkittu 3–4 biologista CAP-valmistetta, mikä vastaa yli 10 % testausohjelmaan kuuluvista biologisista lääkkeistä. Yleensä jokaisesta lääkkeestä tutkitaan näytteitä neljästä eri tuotantoerästä.

Valvontaviranomaisen on vastattava alan teknisiin haasteisiin

Biologisten lääkkeiden laadunvalvonnassa käytetyt menetelmät, esimerkiksi kromatografiset menetelmät, poikkeavat kemiallisten lääkkeiden laadunvalvonnassa käytetyistä. Proteiiniainvalmisteiden homogeenisyyttä ja epäpuhtauksia tutkitaan usein elektroforeettisin menetelmin, mutta tarkemmat rakennetutkimukset, esimerkiksi glykosylaatiotyypin ja -asteen määrittäminen, ovat vaativia ja edellyttävät massaspektrometriaan tai ydinmagneettiseen resonanssiin perustuvaa analytiikkaa.

Proteiiniainvalmisteiden tehon määrittämisessä sovelletaan usein solubiologisia in vitro -menetelmiä, joilla voidaan mitata esimerkiksi lääkkeen vaikutusta solujen kasvuun (proliferation assay) tai lääkkeen kykyä estää sytokiineilla aiheutettua solukuolemaa (neutralisation assay). Tällaiset menetelmät sisältävät tyypillisesti useita työvaiheita ja virhelähteitä.

Fimean laboratoriossa on pitkäjänteisesti kehitetty biologisten lääkkeiden tutkimiseen soveltuvia uusia immunologisia ja solubiologisia tekniikoita. Fimean laboratorio osallistuu myös biologisten lääkkeiden analytiikassa käytettävien menetelmien kehittämiseen EDQM:n farmakopea-asiantuntijatyöryhmien kautta.

Viranomaisyhteistyössä on voimaa

Ajankohtaiset EU-tason säädöshankkeet ohjaavat valvontaviranomaisia entistä tiiviimpään yhteistyöhön kansallisesti ja kansainvälisesti. Bioteknologisten ja kehittyneiden terapioiden taustalla on aina laaja tieteellinen tutkimus ja tuotteet ovat tyypillisesti hyvin kalliita. Korkea hinta lisää riskiä lääkeväärennösten ilmaantumiselle erityisesti laittomille markkinoille. Väärennösten havaitseminen ja tutkiminen edellyttää laboratoriovalmiuksia.

Biologisten lääkkeiden tutkimiseen tarvittavan tekniikan kirjo on laaja, eikä suhteellisen pieni laboratorio voi hallita niitä kaikkia. Siksi onkin järkevää keskittää tiettyjä analyysijärjestelmiä niihin erikoistuneisiin laboratorioihin ja hyödyntää tulosten vastavuoroisen hyväksymisen periaatetta eurooppalaisessa OMCL-verkostossa. Fimean laboratorio on vuosien mittaan avustanut monien muiden maiden viranomaislaboratorioita esimerkiksi mikrobiologisissa tutkimuksissa.

Tulevaisuudessa tehostettua vuorovaikutusta lääkealan toimijoiden kanssa?

Erityisesti biologisten lääkkeiden valvonnassa olisi mahdollista ottaa käyttöön uudenlaisia valvontamenettelyitä, joissa viranomaisella olisi aiempaa keskusteluvampi rooli. Tietyissä Euroopan maissa viranomainen käynnistää valvontaan liittyvät laboratoriotutkimukset jo myyntilupaa haettaessa, jolloin analyttisten menetelmien toimivuutta voidaan arvioida hyvissä ajoin.

Tehostettu vuorovaikutus voisi olla osa tulevaisuuden valvontaa. Se parantaisi viranomaisvalvonnan mielekkyyttä myös lääketeollisuuden näkökulmasta. Ennakoivalvonta soveltuisi erityisesti soluterapiatuotteille, joiden lyhyt käyttöikä ei anna mahdollisuutta perinteiseen jälkivalvontaan.

Lisätietoja:

[Centrally Authorised Products \(CAP\) Sampling & Testing Programme.](#)

[Lääkeväärennökset – mepit haluavat poistaa "hiljaiset tappajat" markkinoilta.](#)

[Fimean strategia vuosille 2011–2020.](#)



FT, biokemian dosentti
Jaostopäällikkö, Fimea



Tom Wikberg

FaT, dosentti
Laboratoriopäällikkö, Fimea