

Juha Hakulinen
FT
Erikoistutkija, Fimea

Biologisten lääkkeiden laatu ja turvallisuus

Biologisten lääkkeiden vaikuttavat aineet ovat usein monimutkaisia ja kookkaita biomolekyylejä, jotka tuotetaan elävissä soluissa tai eristetään biologisesta materiaalista.

Bioteknologisten valmistusmenetelmien kehittymisen ansiosta yhä useammat näistä lääkkeistä tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikoilla bakteeri-, hiiva- ja eläinsoluviljelmissä.

Biologisilla lääkkeillä hoidetaan nykyisin hyvin erilaisia sairauksia kuten diabetesta, iho- ja nivelsairauksia, astmaa, silmäpohjan rappeumaa, syöpätauteja, korkeaa kolesterolia ja tulehduksellisia suolistosairauksia. Rakenteensa vuoksi näitä lääkkeitä annostellaan tavallisesti infuusioina ja pistoksina, jotta ne säilyvät toimivina ja tehokkaina.

Biologisten lääkkeiden erona syntetettiin kemiallisiin valmisteisiin verrattuna on niiden kompleksinen rakenne, suuri koko sekä mutkikas valmistusprosessi, joka vaatii huolellista prosessin ja laadun kontrollointia.

Biologiset lääkkeet ovat täsmälääkkeitä

Biomolekyylien etuna voidaan pitää niiden vaikutuksen tarkkaa kohdistumista tiettyyn elimistön rakenteeseen tai soluun, eli niitä voidaan pitää täsmälääkkeinä. Samanaikaisesti

niillä voi olla useita terapeuttisia vaikutusmekanismeja. Esimerkkinä voidaan mainita vasta-aine, joka eliminoi tautia aiheuttavan molekyylin solussa tai tuhoaa solun kohdistamalla siihen elimistön omat puolustusmekanismit (esim. syövät ja autoimmunisairaudet).

Syöpäsolun pinnalle tarttunut vasta-aine ohjaa luonnolliset tappajaset, monosyytit, makrofagit ja granulositytit tunnistamaan kohteen ja käynnistämään mekanismit solun tuhoamiseksi. Näihin luetaan vasta-aineesta riippuvainen soluvälitteinen toksisuus (ADCC: antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) ja komplementtivälitteinen solutuho (CDC: complement dependent cytotoxicity). Vasta-aineet voivat lisäksi indusoida kohdesolun apoptoosin tai estää solujen kasvua. Biologinen lääke voi myös korvata jonkin elimistön oman puuttuvan molekyylin (esim. hyytymistekijä tai välittäjä-aine). Biologisten lääkkeiden uusim-

Tuotantoprosessia pitää valvoa huolellisesti, jotta lääkevalmiste pysyy jatkuvasti samankaltaisena kuin se oli tehoa ja turvallisuutta varmistavissa kliinisissä tutkimuksissa.

pia tulokkaita ovat DNA-rokotteet ja kehittyneissä terapioissa käytettävät geeni-, soluterapia- ja kudosuokkaustuotteet.

Biologisina lääkkeinä käytetyt glykosyloidut proteiinit yleensä poikkeavat jossain määrin rakenteeltaan tai ominaisuuksiltaan vastaavasta ”luonnollisesta” molekyylistä. Aktiivisen aineen tuotossa yleisesti käytetyt hamsterin ja hiiren solulinjat (CHO ja NSO) muokkaavat proteiineja synteesin jälkeen liittämällä niihin sokerirakenteita, jotka poikkeavat ihmisen vastaavista hiilihyaattiketjuista. Usein glykosylaatiolla on oleellinen

osa proteiinien rakenteessa, ja se voi vaikuttaa lääkkeiden tehoon ja ominaisuuksiin.

Biologisten lääkkeiden karakterisointi

Vaikuttavan aineen kompleksisuus tuo haasteita biomolekyylien täydelliselle karakterisoinnille. Yleensä analytiikka kattaa tuotteesta riippuen DNA- ja aminohapposekvenssien varmistamisen, proteiinien koon, rakenteen ja glykosylaation analysoinnit. Karakterisoinnin perusteella valmisteelle laaditaan tuotekohtaiset laatuksiteerit, joissa on määritetty valmisteen biologinen aktiivisuus (potenssi- eli tehotesti), fysikaalis-kemialliset parametrit (pH, konsentraatio, osmolaalisuus jne.), sekä valmisteen hajoamistuotteet ja epäpuhtaudet, jotka pyritään minimoimaan. Suuret molekyylit pyrkivät ajan kuluessa hajoamaan ja denaturoitumaan, jolloin tuote menettää aktiivisuutensa. Tätä pyritään kontrolloimaan määrittämällä tuotteelle sopiva formulaatio ja steriili pakkaus. Säilyvyystutkimuksilla määritellään

lääkkeelle kesto aika ja säilytyslämpötila. Yleensä biologiset lääkkeet säilytetään alle viiden asteen lämpötilassa liuoksena, kylmäkuivatussa muodossa tai pakastettuina.

Vaativa tuotantoprosessi

Biologiset lääkkeet ovat herkkiä häiriöille. Tuotantoprosessin ja säilytyksen aikana proteiinimolekyylit voivat osittain pilkkoutua tai muodostaa partikkeleita, minkä vuoksi bioteknologisesti valmistetut lääkkeet sisältävät hieman erilaisia versioita vaikuttavasta aineesta.

Prosessia pitää valvoa huolellisesti, jotta lääkevalmiste pysyy jatkuvasti samankaltaisena kuin se oli tehoa ja turvallisuutta varmistavissa kliinisissä tutkimuksissa. Tuotantoprosessin vaiheet ja siihen kuuluvat solulinjat, raaka-aineet, fermentaatio, puhdistusprosessi ja lopullinen formulaatio on määriteltävä tarkoin, koska pienetkin muutokset prosessin eri vaiheissa voivat vaikuttaa aktiivisen aineen laatuun ja edelleen lopputuotteen tehoon ja turvallisuuteen.



© iStock/MATJAZ SLANIC

Biologisen lääkkeen tuotannon aikana tarvitaan keskimäärin 250 erilaista analyysia laadun varmistamiseen.

Tuotantosoluja saatetaan kasvattaa kymmenien tuhansien litrojen fermentoreissa, joissa solut usein erittävät tarvittavan aktiivisen aineen muiden yhdisteiden ohessa ravintoliuokseen. Solujen kasvuun ja lopputuotteen laatuun vaikuttavat useat parametrit ja niiden kontrollointi kuten kasvatuslämpötila, happi- ja hiilidioksidipitoisuus, liuoksen pH, ravintonesteen koostumus ja konsentraatio sekä fermentointiaika.

Lääkkeen puhdistusprosessi käsittää useita menetelmiä (mm. kromatografiset- ja suodatus-menetelmät), joilla poistetaan tarpeettomia isäntäsoluproteiineja, DNA:ta, hajoamistuotteita ja ravintoliuoksen komponentteja. Lopputuotteen ylimääräiset isäntäsoluproteiinit voivat toimia adjuvantteina ja lisätä riskiä immuunivasteen kehittymiselle lääkettä kohtaan, minkä vuoksi niiden määrä lopputuotteessa pyritään pitämään mahdollisimman pienenä. Puhdistusprosessi myös minimoi viruskontaminaation riskin. Prosessin pysyminen tutkituissa rajoissa pyritään varmistamaan huolellisella valvonnalla ja validoinnilla, hyvillä tuotantotavoilla (GMP, Good Manufacturing Practice) ja määrittämällä tuotteelle tarkat laatuksiteerit (spesifikaatiot). Biologisen lääkkeen tuotannon aikana tarvitaan keskimäärin 250 erilaista analyysia laadun varmistamiseen.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen tuotantoprosessiin, valmistuspaikkaan, laitteisiin ja raaka-aineisiin saattaa tulla muutoksia. Näissä tapauksissa lääkkeen laadun säilyminen muuttumattomana varmistetaan

vertailtavuustutkimuksissa analysoimalla alkuperäisen ja muutoksen jälkeen valmistetun tuotteen kriittisiä laatuattributteja. Prekliinisiä ja kliinisiä tutkimuksia ei tarvita, jos samankaltaisuus voidaan osoittaa fyysikaalis-kemiallisten ja bioanalyttisten tutkimusten avulla.

Biologisten lääkkeiden valvonta

Biologisten lääkkeiden valvonta perustuu useisiin tieteenaloihin. Perinteisten lääketieteen, farmasian ja farmakologian lisäksi asiantuntemusta tarvitaan biokemian, mikrobiologian, virologian solu- ja molekyylibiologian sekä immunologian alueilta.

Valvonnassa joudutaan soveltamaan tapauskohtaisesti uusinta tieteellistä tietoa, koska ohjeistot eivät ole yksityiskohtaisia. Euroopan lääkevirasto EMA koordinoi myyntilupien myöntämistä uusille bioteknologisesti valmistetuille lääkkeille keskitetyn menettelyn hyväksymisprosessin kautta.

Keskitetyssä menettelyssä kahden EU:n jäsenmaan lääkevirastot arvioivat lääkkeen valmistajan toimittaman myyntilupadokumentaation, jota myös muut jäsenmaat voivat arvioida ja kommentoida. Myyntilupahakemuksen edellyttämät tutkimukset ja tiedot on kuvattu lääkedirektiivissä 2001/83/EY. Aineisto kattaa valmisteen edellä kuvatun laadun karakterisoinnin lisäksi nonkliiniset ja kliiniset tutkimukset. Arvioinnin perusteella EU:n komissio myöntää myyntiluvan koko EU:n alueelle EMAn ihmislääkekomitean (CHMP) suosituksen perusteella.

Laadun valvonta jatkuu myös myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Lääkkeen valmistaja joutuu toimittamaan laadudokumentaation EMalle tuotanto- ja puhdistusprosessissa tapahtuvista muutoksista, jotta muutoksen vaikutus tuotteen laatuun voidaan arvioida. Dokumentaatiolla valmistaja varmistaa fyysikokemiallisten ja biologisten analyysien avulla vaikuttavan aineen laadun, turvallisuuden ja tehon säilymisen prosessimuutoksen jälkeen.

Edellä kuvatuista biologisten lääkkeiden erityispiirteistä johtuen valmistuserien välillä voi ilmetä jonkinasteista luontaista vaihtelua. Tämän vuoksi biologista lääkkeitä tulee olla seuranta, josta selviää, mitä biologista lääkettä ja mitä erää on määrätty potilaille. Fimea on antanut määräyksen, jonka mukaan biologisen lääkkeen toimittamisen yhteydessä on varmistettava, että asiakkaalle toimitetun biologisen lääkkeen erännumero on selvitettävissä viiden vuoden ajan lääkkeen toimittamisesta.

Biologiset lääkkeet ovat yleisesti ottaen turvallisia. Tuotantoprosessin huolellinen kontrollointi, lääkkeiden tarkka karakterisointi ja spesifikaatiot varmistavat lääkevalmisteen pysymisen samankaltaisena kuin se oli tehoa ja turvallisuutta varmistavissa kliinisisä tutkimuksissa. Lääkkeiden turvallisuutta valvotaan koko niiden elinkaaren ajan ennen ja jälkeen myyntiluvan myöntämisen. ●

KIRJALLISUUTTA

- Biologiset lääkkeet. www.fimea.fi
- Biologisten lääkkeiden laatuun liittyvät tieteelliset ohjeistot. www.ema.europa.eu
- Biologisten lääkkeiden seuranta tehostuu. www.fimea.fi
- Ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden myyntiluvan myöntämistä koskevat vaatimukset ja menettelyt (direktiivi 2001/83/EY). www.ec.europa.eu
- Morrow T, Hull Felcone L. Defining the difference: What Makes Biologics Unique. *Biotechnol Healthc* 2004; 1(4): 24–26, 28–29.
- Recent advances in mammalian protein production. *FEBS Letters* 2014; 588(2).

