

## Biosimilaarien määrä kasvaa

Niklas Ekman, Esa Heinonen



Uudet biologiset lääkkeet ovat tehokkaita, mutta kalliita. Hoitokustannuksia pyritään hillitsemään biosimilaarien avulla. Biosimilaarin vaikutukset ovat riittävän samankaltaisia kuin biologisella alkuperäislääkkeellä. Biosimilaarien kehitysohjelma on huomattavasti suppeampi kuin mitä biologiselta alkuperäisvalmistelta vaaditaan.

Biologiset lääkkeet (biolääkkeet) ovat osoittautuneet hyvin tehokkaiksi monien sairauksien hoidossa, mutta korkeat kehitys- ja tuotantokustannukset ovat hidastaneet niiden käytön yleistymistä. Perinteisten lääkkeiden kohdalla lääkekustannusten kasvua on osittain voitu hillitä geneeristen, eli kopiölääkkeiden avulla. Biolääkkeitä ei voida täysin kopioida. Sen sijaan biologisesti samankaltaisia lääkkeitä, biosimilaareja, on mahdollista valmistaa.

Biosimilaarille riittää, että valmiste on tarpeeksi samanlainen kuin EU:n markkinoilla oleva biolääke. Biosimilaarien kehitysohjelma on laajempi kuin kemiallisten lääkkeiden rinnakkaisvalmisteiden, mutta huomattavasti suppeampi kuin mitä biologiselta alkuperäisvalmisteelta vaaditaan.

Kansantaloudellisesti biosimilaarit ovat merkittäviä. Uudet biologiset lääkkeet ovat tyypillisesti hyvin kalliita. Suomessa on saatavilla biosimilaarivalmisteita punasolujen tuotantoa luuytimessä lisäävälle epoetiinille, valkosolukasvutekijä filgrastiimille ja kasvuhormoni somatropiinille (taulukko 1). Pienemmistä kehityskustannuksista johtuen myynnissä olevat biosimilaarit ovat tällä hetkellä 10–30 % halvempia kuin vastaava alkuperäisvalmiste.

**Taulukko 1. Euroopassa myyntiluvan saaneet biosimilaarivalmisteet (tilanne helmikuussa 2011).**

Kauppanimi (vaikuttava aine)	Myyntiluvan myöntämispäivä	Vertailuvalmiste
Omnitrope (somatropiini)	12.4.2006	Gentropin
Valtropin (somatropiini)	24.4.2006	Humatrope
Binocrit (epoetiini alfa)	28.8.2007	Eprex
Epoetin alfa Hexal (epoetiini alfa)	28.2.2007	Eprex
Abseamed (epoetiini alfa)	28.2.2007	Eprex
Silapo (epoetiini zeeta)	18.12.2007	Eprex
Retacrit (epoetiini zeeta)	18.12.2007	Eprex
Filgrastim Ratiopharm (filgrastiimi)	15.9.2008	Neupogen
Ratiogastim (filgrastiimi)	15.9.2008	Neupogen
Biogastim (filgrastiimi)	15.9.2008	Neupogen
Tevagastim (filgrastiimi)	15.9.2008	Neupogen
Filgrastim Hexal (filgrastiimi)	6.2.2009	Neupogen
Zarzio (filgrastiimi)	6.2.2009	Neupogen
Nivestim (filgrastiimi)	8.6.2010	Neupogen

### **Täydellinen laadudokumentaatio ja supistettu prekliininen ohjelma**

Biosimilaarivalmisteen laadudokumentaatiolle (kemiallis-farmaseuttinen aineisto) on samat vaatimukset kuin alkuperäislääkkeellä. Lisäksi hakijan on osoitettava biosimilaarituotteen olevan rakenteeltaan, puhtaudeltaan, biologiselta aktiivisuudeltaan ja säilyvyysprofiililtaan samankaltainen alkuperäisvalmisteen kanssa.

Vaikka aminohappojärjestys on lähtökohtaisesti sama biosimilaari- ja vertailuvalmisteissa, tuotantoprosessista johtuen havaitaan silti useimmiten pieniä eroja valmisteiden puhtausprofiilissa tai hajoamistuotteissa. Havaitut erovaisuudet on otettava huomioon prekliinisten ja kliinisten kokeiden suunnittelussa.

Biosimilaarin prekliininen dokumentaatio on huomattavasti rajallisempi kuin alkuperäisvalmisteelta vaadittava. Esimerkiksi karsinogeenisyystutkimuksia ei tarvitse tehdä. Biosimilaarin ja alkuperäisvalmisteen farmakologinen samanlaisuus on kuitenkin osoitettava asiaankuuluvien *in vitro*- ja *in vivo* -kokein. Myös neljän viikon vertaileva toistetun annoksen toksikologinen koe vaaditaan.

### **Yhdellä käyttöaiheella tehdyt kliiniset tutkimukset riittävät**

Kun biosimilaarin analyttinen ja prekliininen samankaltaisuus alkuperäisvalmisteen kanssa on osoitettu, voidaan edetä ihmisillä tehtäviin tutkimuksiin. Ensimmäiseksi varmistetaan, että vertailtavien valmisteiden farmakokinetiikka on riittävän samankaltaista kliinisesti käytössä olevalla annoksella. Samalla saadaan tietoa tuotteiden turvallisuudesta sekä alustavaa tietoa tehon samanlaisuudesta, mikäli sopivia vastetta kuvaavia kemiallisia tai muita muuttujia on tarjolla.

Annos-vastetutkimuksia ei biosimilaarilla pääsääntöisesti tarvitse tehdä. Mikäli farmakokineettisissä ja -dynaamisissa tutkimuksissa ei tule merkittäviä eroja vastaan, voidaan jatkaa tehotutkimuksiin. Näissä on osoitettava, että biosimilaarin teho on riittävän samanlainen alkuperäisvalmisteeseen verrattuna yhdessä käyttöaiheessa. Yleensä tutkittavaksi käyttöaiheeksi valitaan se, jossa alkuperälääkkeen teho on ollut kaikkein selvin, ja missä potilaasta johtuva vaihtelu on mahdollisimman pieni. Tästä tutkimuksesta saadaan myös tietoa tuotteiden siedettävyyden samanlaisuudesta.

Immunogeenisyyden eli vasta-ainemuodostuksen seuraaminen on biologisilla lääkkeillä erittäin tärkeää. Biosimilaareilta vaaditaan vuoden seurantatutkimusta immunogeenisyyden ja muiden haittavaikutusten osalta.

Yhdellä käyttöaiheella tehtyjen tutkimusten tulokset voidaan ulottaa myös muihin sellaisiin käyttöaiheisiin, missä molekyylin vaikutusmekanismin voidaan osoittaa olevan sama. Biosimilaareja kehitettäessä ei enää ole tarvetta osoittaa kyseisen biomolekyylin laajempaa merkitystä lääketieteessä, vaan osoittaa biosimilaari- ja alkuperäistuotteen samanlaisuus tarpeeksi suurella todennäköisyydellä.

### **Riskien hallintaan panostetaan**

Kuten alkuperälääkkeillä, myös biosimilaareilta vaaditaan myyntiluvan myöntämisen jälkeistä riskinhallintasuunnitelmaa. Suunnitelman perusteella biosimilaarin myyntiluvan haltijaa voidaan velvoittaa tekemään lisää turvallisuustutkimuksia esimerkiksi niissä käyttöaiheissa, joissa ei ole tehty tehotutkimuksia.

Vaihtokelpoisuusasiat ovat kansallisia päätöksiä. Toistaiseksi biosimilaarien ei ole katsottu olevan vaihtokelpoisia alkuperävalmisteen kanssa.

### **EU on biosimilaariohjeistojen edelläkävijä**

Biosimilaarien myyntilupahakemukset arvioidaan EU:ssa keskitetysti Euroopan lääkeviraston (EMA) ihmislääkekomitean (CHMP) johdolla. CHMP ja sen alainen biosimilaarityöryhmä (BMWP) myös ylläpitää ja kehittää biosimilaariohjeistoja.

EU on ollut biosimilaarien viranomaisvaatimusten ohjeistojen edelläkävijä. Näitä ohjeita on myöhemmin hyödynnetty laadittaessa esimerkiksi Maailman terveysjärjestön (WHO) ja Japanin ohjeistoja. USA:ssa lainsäädäntö tunnistaa biosimilaarit ("follow-on protein products"), mutta tarkempaa ohjeistoa niiden kehittämiseksi ei vielä ole olemassa.

Seuraava iso askel EU:ssa tulee olemaan siirtyminen karakterisointitutkimuksia ajatellen haastavampiin ja vaikutusmekanismiltaan monimutkaisempiin biosimilaarivalmisteisiin. Paljon kiinnostusta herättänyt monoklonaalisten vasta-aineiden ohjeisto on tällä hetkellä lausuntokierroksella.

- [Lisätietoja biosimilaareista](#)
- [Tietoa biosimilaarien monoklonaalisten vasta-aineiden ohjeistosta](#)

#### **Esa Heinonen**

LT, dosentti

Johtaja, Lääkevalmisteiden arviointi, Fimea

#### **Niklas Ekman**

FT

Erikoistutkija, Fimea