

Mitä biologiset lääkkeet ovat?

Biologisiin lääkkeisiin kuuluvat perinteiset biologiset lääkkeet, bioteknologiset lääkkeet sekä pitkälle kehitetyt terapiat. Bioteknologiset lääkkeet tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla. Ne ovat rakenteeltaan monimutkaisia ja kookkaita proteiineja. Lääkekehityksen erityisenä mielenkiinnon kohteena ovat monoklonaaliset vasta-aineet eli mabit.

Biologisen lääkkeen vaikuttava aine on biologinen, ja se tuotetaan tai uutetaan biologisesta lähteestä eli elävästä organismista tai solusta (direktiivi 2003/63). Biologiset lääkkeet voidaan jakaa perinteisiin biologisiin lääkkeisiin, bioteknologisiin lääkkeisiin ja niin kutsuttuihin pitkälle kehitettyihin terapioihin (taulukko 1).

Taulukko 1. Biologisten lääkkeiden luokittelu.

Perinteiset biologiset lääkkeet
Rokotteet
Verituotteet: plasmaperäiset lääkkeet
Allergeenit
Ihmisten tai eläinten kudoksista tai eritteistä eristetyt proteiinit ja hiilihydraatit
Bioteknologiset lääkkeet
Yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistetut terapeuttiset proteiinit
Kehittyneet terapiat (ATMPs, advanced therapy medicinal products)
Geeniterapia
Soluterapia
Kudosmuokkaus

Rokotteet olivat ensimmäisiä biologisia lääkkeitä. Plasmaperäisiä lääkkeitä ovat esimerkiksi hyytymistekijät ja immunoglobuliinit. Siitepölyistä ja eläinpiteeistä valmistetaan allergeeneja, joita käytetään ihopistoksina tai injektioina allergioiden diagnostiikassa ja siedätys-hoidossa. Näiden lisäksi perinteisiin biologisiin lääkkeisiin lukeutuvat kudoksista tai eritteistä eristetyt proteiinit ja hiilihydraatit, kuten hepariinit ja tietyt hormonivalmisteet.

Pitkälle kehitettyjä terapiatuotteita (advanced therapy medicinal products, ATMP) eli geeniterapia-, soluterapia- ja kudosmuokkaustuotteita on käsitelty Sic!-lehden numerossa 3/2011. Tähän ryhmään kuuluvista lääkkeistä ensimmäisenä myyntiluvan EU:n alueelle sai polven rustovaurioiden hoitoon käytettävä ChondroCelect. Pienimuotoiseen, ei-rutiininomaiseen ATMP-valmistehoittoon voidaan hakea myyntilupamenettelyn sijaan kansallista valmistuslupaa (Salmikangas 2014).

Bioteknologiset lääkkeet

Usein biologisista lääkkeistä puhuttaessa viitataan nimenomaan bioteknologisiin lääkkeisiin, jotka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla. Ne ovat rakenteeltaan monimutkaisia ja kookkaita proteiineja. Esimerkiksi kasvuhormonia voidaan tuottaa bioteknologisesti, samoin sytokiineja (esim. interferonit) ja kasvutekijöitä (epoetiini ja filgrastiimi).

Monoklonaalisten vasta-aineiden eli mabien käyttö on yleistynyt 1990-luvun lopulta lähtien erityisesti pahanlaatuisten sairauksien ja autoimmuunitautien kuten nivelreuman hoidossa. Ensimmäisiä markkinoille tulleita mabeja olivat muun muassa lymfooman hoitoon käytettävä rituksimabi, HER2-positiivisen rintasyövän hoitoon käytettävä trastuzumabi sekä muun muassa nivelreuman hoitoon tarkoitettu tuomrinekrositekiä-alfan (TNF- α) estäjät infliksimabi ja adalimumabi.

Mabien ohella nivelreuman hoidossa käytetään ei-vasta-ainerakenteisia lääkkeitä, kuten TNF- α :n liukoista reseptoria etanerseptia ja antigeenia esittelevien solujen pinnan CD80/CD86-molekyyliin sitoutuvaa abataseptia. Myös muita nivelreuman tulehdusta välittäviä aineita kohtaan on kehitetty bioteknologisia lääkkeitä.

Biologisten lääkkeiden myynti kasvaa

Markkinoilla olevista lääkkeistä noin 20 % on biologisia, ja jopa 40 % tuotekehityksestä kohdistuu biologisiin lääkkeisiin (Kurki 2014). Noin puolet kehitysvaiheessa olevista biologisista lääkkeistä on tarkoitettu syövän hoitoon.

Viime vuonna Suomessa kymmenen myydyimmän lääkkeen joukossa oli kuusi biologista lääkettä (taulukko 2). Huomionarvoista on, että myynnin suuresta arvosta huolimatta biologisten lääkkeiden kulutus on useimmiten vähäistä. Toisin sanoen yksittäisen potilaan hoito biologisella lääkkeellä on kallista.

Taulukko 2. Kymmenen myydyintä lääkettä Suomessa v. 2013 (tukkumyynthinnoin, TMH). Biologiset lääkkeet on merkitty tähdellä (*). Kulutus on ilmaistu määritelyinä vuorokausi-annoksina tuhatta asukasta kohden vuorokaudessa (DDD / 1 000 as / vrk). LÄHDE: FIMEAN LÄÄKEMYNTIREKISTERI.

Vaikuttava aine	TMH milj. euroa	DDD / 1 000 as / vrk
Adalimumabi*	43,3	0,63
Nikotiini	41,9	10,12
Infliksimabi*	32,7	0,71
Glargininsuliini*	28,6	11,32
Etanersepti*	28,5	0,44
Ibuprofeeni	28,4	49,28
Rituksimabi*	26,9	
Salmeteroli ja flutikasoni	26,2	9,07
Hyytymistekijä VIII*	25,6	0,04

Pregabaliini

23,7

5,36

Biosimilaarit

Biosimilaarilääke on tieto- ja patenttisuojansa menettäneen biologisen alkuperäislääkkeen kopio (Kurki 2014). Se on osoitettu laadun, tehon ja turvallisuuden osalta samankaltaiseksi kuin biologinen alkuperäislääke.

Suomen markkinoilla on epoetiini-, filgrastiimi- ja somatropiinibiosimilaareja. Ensimmäinen monoklonaalinen biosimilaarivasta-aine infliksimabi on myös saanut myyntiluvan ja tulee markkinoille vuoden 2014 aikana.

Biologisista lääkkeistä patenttisuojansa on jo menettänyt tai menettää lähivuosina adalimumabi, bevasitsumabi, etanersepti, glargininsuliini, lisproinsuliini ja trastutsumabi. Biosimilaarilääkkeiden kehitysprojekteja onkin meneillään lukuisia.

Biosimilaarien markkinoille tulon jälkeen kyseisten valmisteiden hintataso on laskenut 30–40 % (Kurki 2014). Niiden käyttö kuitenkin lisääntyy hitaasti, ja esimerkiksi epoetiinivalmisteiden käytössä alueelliset erot Suomessa ovat suuria (Oravilahti ja Kiviniemi 2013). Terveystieteiden ammattilaisen ja potilaiden on tärkeää tietää, että biosimilaarit vastaavat kliinisessä käytössä alkuperäisvalmistetta.

Myyntiluvat myönnetään keskitetyn menettelyn kautta

Uusien bioteknologisten lääkkeiden ja muiden innovatiivisten lääkevalmisteiden myyntilupaa haetaan niin kutsutulla keskitetyllä menettelyllä, jota koordinoi Euroopan lääkevirasto EMA (European Medicines Agency). EU:n komissio myöntää myyntiluvan koko EU:n alueelle lääkevalmistekomitean (CHMP) suosituksen perusteella.

Keskitetyssä menettelyssä kahden eri jäsenmaan arviointitiimit arvioivat myyntilupadokumentaation, ja muut jäsenmaat seuraavat ja tarvittaessa kommentoivat prosessia. Dokumentaatio kattaa valmisteen laadun karakterisoinnin sekä non-kliiniset ja kliiniset tutkimukset.

Myös biosimilaarien myyntiluvat myönnetään keskitetyn menettelyn kautta. Biosimilaarin myyntilupadokumentaation tarkoitus on osoittaa, että lääke on terapeuttisesti samanarvoinen kuin alkuperäislääke. Teho ja turvallisuus varmistetaan siinä käyttöaiheessa, joka on herkin havaitsemaan mahdollisia eroja valmisteiden välillä.

Myyntiluvan jälkeinen turvallisuusseuranta

Useimmat biologiset lääkkeet vaikuttavat elimistön puolustusjärjestelmään. Siksi erilaiset bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot ovat erityisen seurannan kohteena. Suurin osa infektioista on lieviä tai keskivaikeita, kuten ylähengitystieinfektioita, mutta myös vakavien ja piilevien tulehdusten (esim. tuberkuloosin aktivoituminen) esiintyminen on mahdollista.

Myös elimistön korjausmekanismit pahanlaatuisia kasvaimia vastaan voivat heikentyä, ja muun muassa lymfooman tai ihosyöpien riski kasvaa. Elimistö voi myös käynnistää immunologisen vasteen biologisille lääkkeille. Tämän seurauksena syntyvät vasta-aineet voivat vaikuttaa lääkkeen tehoon ja turvallisuuteen.

Lääkkeen aiheuttamat harvinaiset haittavaikutukset havaitaan usein vasta myyntiluvan jälkeisessä seurannassa. Biologisilla lääkkeillä on tyypillisesti niin kutsuttu riskienhallintaohjelma, jossa määritellään, kuinka lääkkeen turvallisuutta selvitetään myyntiluvan saamisen jälkeen. Seurannassa voidaan käyttää esimerkiksi biologisten lääkkeiden rekistereistä tehtäviä tutkimuksia.

Biologisten lääkkeiden haittavaikutusilmoituksia tehtäessä on tärkeää ilmoittaa lääkkeen kaupan nimi sekä sen eränumero. Näin voidaan jäljittää haitat, jotka mahdollisesti liittyvät johonkin tiettyyn lääke-erään.

Kristiina Airola
LT, ihotautilien ja allergologian
erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea

Annikka Kalliokoski
LKT, kliinisen farmakologian ja lääkehoidon
erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea

Artikkeli on julkaistu Sic!-verkkolehdessä 14.7.2014.

[Takaisin](#)

KIRJALLISUUTTA

Kurki P. Biosimilaarit – kelpaavatko halvemmat lääkkeet? Duodecim 2014; 130: 103–5.

Oravilahti T, Kiviniemi V. Biosimilaarit yleistyvät vaihtelevasti epoetiinihoidossa. Sic! 2013; 3(4): 54–5.

Salmikangas P. Kehittyneiden terapiavalmisteiden kansallinen valmistus. Sic! 2014; 4(2): 58–9.