

15.5.2015

Fimean kanta biosimilaarien vaihtokelpoisuuteen

Vaihtokelpoisuus

Tässä dokumentissa määritellään Fimean kanta Euroopan Unionissa hyväksytyjen biosimilaarien ja niiden viitevalmisteiden vaihtokelpoisuuteen. Kanta perustuu Fimean ja sen käyttämien asiantuntijoiden laatimaan selvitykseen. Se on suositus terveydenhuollolle.

Vaihtokelpoisuudella tarkoitetaan tässä yhteydessä biosimilaarin vaihtoa sen viitevalmisteeseen (alkuperäislääke) ja päinvastoin terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. Apteekissa tapahtuvaa lääkevaihtoa (geneerinen substituuutio) ei käsitellä tässä dokumentissa.

Taustaa

Biologisen lääkkeen elinkaaren aikana vaikuttavan aineen valmistusprosessia muutetaan useita kertoja. Tällöin syntyy uusi versio vaikuttavasta aineesta. Sen vuoksi myyntiluvan hakija/haltija joutuu aina vertaamaan vanhaa ja uutta versiota osoittaakseen, ettei valmisteen teho tai turvallisuus ole muuttunut. Yleensä uudet versiot hyväksytään fysiko-kemiallisen ja rakenteellisen sekä tarvittaessa biologisen toiminnan vertailun perusteella. Jos vertailu osoittaa samankaltaisuuden, uusi versio korvaa markkinoilla vanhan eli on vaihtokelpoinen. Lääkekehittäjillä ja viranomaisilla on näistä vertailtavuustutkimuksista yli 20 vuoden kokemus

Samankaltaiset biologiset lääkkeet (biosimilaarit) ovat alkuperäisten biologisten lääkevalmisteiden kopioita. Biosimilaarin määritelmän mukaan se sisältää alkuperäislääkkeen vaikuttavan aineen uuden version. Biosimilaarien kehittäminen perustuu biosimilaarin ja sen viitevalmisteen (alkuperäisvalmiste) vertailukelpoisuuden osoittamiseen. Biosimilaarin ja alkuperäislääkkeen vertailu noudattaa samoja periaatteita kuin alkuperäislääkkeen eri versioiden vertailu, mutta on paljon perusteellisempi.

Biosimilaarikehityksessä vertailtavuustutkimukset sisältävät laajoja fysiko-kemiallisia, rakenteellisia, toiminnallisia ja kliinisiä tutkimuksia. Samankaltaisuuden asteen tulee olla sama kuin alkuperäislääkkeen vaikuttavan aineen eri versioiden samankaltaisuus merkittävien tuotantoprosessin muutosten jälkeen.

EU:ssa oli vuoden 2014 loppuun mennessä arvioitu 29 biosimilaarivalmisteen myyntilupahakemusta, joista 21 johti myyntilupaan. EU:n ensimmäinen biosimilaarivalmiste hyväksyttiin vuonna 2006. Sen jälkeen biosimilaarien käyttö on ollut laajaa. Biosimilaarien turvallisuusprofiili on osoittautunut samanlaiseksi kuin vastaavien alkuperäislääkkeiden. Biosimilaari on siis

hoitovaihtoehto potilaille, joille harkitaan hoitoa samaa vaikuttavaa ainetta sisältävillä lääkevalmisteilla.

Biologisia lääkkeitä käytetään usein kroonisten sairauksien hoitoon, jolloin suuri osa hoitoon sopivista potilaista käyttää jo alkuperäislääkettä. Tämän takia biosimilaarien vaihtokelpoisuus on ensiarvoisen tärkeä terveydenhuoltojärjestelmän kestävyuden kannalta. Vaihtokelpoisuuteen liittyy suuria taloudellisia intressejä ja siitä on esitetty hyvin erilaisia käsityksiä. Tässä dokumentissa esitetään Fimean kanta biosimilaarien ja niiden viitevalmisteiden vaihtokelpoisuuteen.

Vaihtokelpoisuus: mahdolliset ongelmat

On esitetty, että alkuperäislääkkeen vaihto biosimilaariin voisi vaikuttaa hoidon tehoon tai turvallisuuteen. Tämän asiakirjan tarkoitus on selvittää esitettyjen riskien suuruutta ja mekanismeja. Lähtökohtana on se, että biosimilaari ja sen viitevalmiste on osoitettu samankaltaiseksi laajoissa fysiko-kemiallisissa, rakenteellisissa ja toiminnallisissa testeissä. Sen lisäksi niiden farmakokinetiikka, teho ja turvallisuus on kliinisissä tutkimuksissa osoitettu samankaltaisiksi ainakin yhdessä käyttöaiheessa.

Vaihtoon liittyvät tehon ja turvallisuuden muutokset yksittäisillä potilailla voisivat johtua erilaisesta yksilökohtaisesta vaihtelusta farmakokinetiikassa. Tällaisia eroja ei ole havaittu nykyisten biosimilaarien ja niiden viitevalmisteiden välillä. Toinen mahdollinen ongelma vaihdettaessa viitevalmiste biosimilaariin on immuunireaktio.

Biologisten lääkkeiden immunogeenisuus

Biologinen lääke on immunogeeninen, jos yksilön immuunijärjestelmä tunnistaa sen vieraaksi. Omia rakenteita kohtaan vallitsee immunologinen toleranssi, jolloin haitallista immunologista reaktiota ei synny. Biologista lääkettä kehitettäessä pyritään valmisteesta tekemään mahdollisimman ei-immunogeeninen jäljittelemällä elimistön omia rakenteita tai poistamalla siitä immunogeenisiä rakenteita.

Haitallista immunogeenisuutta ei voida aina estää, vaan hoidon aikana voi esiintyä immunologisia haittoja, kuten tehon menetys sekä yliherkkyys- ja autoimmuunireaktiot. Biosimilaarin immunogeenisuus voi vastainemittausten perusteella olla samanlainen tai vähäisempi kuin viitevalmisteella, mutta suurempaa immunogeenisuutta ei sallita.

Biosimilaarit, lääkkeen vaihtaminen ja immunogeenisuus

Biosimilaarin ja alkuperäislääkkeen vaihdosta johtuva immuunireaktio voisi periaatteessa johtua kahdesta syystä. Ensinnäkin biosimilaarin rakenne voi olla erilainen kuin viitevalmisteen ja immuunijärjestelmä tunnistaa eron.

Seurauksena voi olla haitallinen immuunireaktio. Tällainen immuunireaktio on epätodennäköinen käytettäessä myyntiluvallisia biosimilaareja, sillä biosimilaari on kehitetty rakenteeltaan samankaltaiseksi kuin alkuperäislääke ja sen immunogeenisuutta verrataan alkuperäislääkkeeseen kliinisissä tutkimuksissa ennen myyntiluvan myöntämistä. Lisääntyneitä immunogeeni-

suutta on erittäin harvoin todettu biologisten valmisteiden valmistusmuutosten jälkeen. Tällöin immunogeenisuustutkimuksia ei kuitenkaan tehty ennen käyttöön ottoa.

Toinen mahdollisuus on, että alkuperäislääke on immunogeeninen ja lääkevaihdon jälkeen immuunireaktio, esimerkiksi immunoglobuliiniluokka tai vasta-aineiden spesifisyys, muuttuu. Tällöin seurauksena voisi olla yliherkkyysreaktio tai reaktio elimistön omien valkuaisaineiden kanssa eli autoimmunteetti.

Molemmissa tapauksissa tarvitaan kuitenkin T-lymfosyyttien aktivoituminen. T-lymfosyyttien aktivaatio vaatii kohdemolekyylien antigeenisten osien, peptidien tunnistamisen. Tämä on biosimilaarien kohdalla epätodennäköistä, koska sen ja viitevalmisteen aminohappojärjestykset ovat identtiset ja proteiinin post-translacionaalisten modifikaatioiden profiilit ovat samankaltaiset. Siten T-solujen antigeenireseptoriin sitoutuvien peptidien voidaan olettaa olevan samanlaisia.

T- ja B-lymfosyytit voivat joskus aktivoitua biologisen lääkkeen laatuongelmien seurauksena. Immuunijärjestelmän voivat aktivoida esimerkiksi bakteeriperäiset epäpuhtaudet tai vaikuttavan aineen denaturoidut muodot. Tämä ongelma on tiedossa eikä biosimilaareille sallita huonompaa laatua kuin alkuperäislääkkeelle.

Lääkevaihto ja immunogeenisuus

Lääkevaihdon immunologista riskiä arvioitaessa voidaan tarkastella aikaisempaa kokemusta lääkevaihdoista *ei-samankaltaisilla* lääkkeillä. Tällaisia vaihtoja tapahtuu tutkimusten mukaan usein esimerkiksi insuliinien ja TNF-alfa-salpaajien kesken. Näihin ei yleensä liity ongelmia.

Hemofilia-A-potilailla on suuri riski saada immunologisia haittoja, varsinkin tehon heikkenemistä, koska heillä ei ole immunologista toleranssia hoidossa käytettäviä hyytymistekijävalmisteita kohtaan. Tämän takia on pyritty välttämään hoidossa käytettävän lääkkeen vaihtoa toiseen hyytymistekijävalmisteeseen.

Viimeaikaisissa suurissa tutkimuksissa ei ole kuitenkaan pystytty osoittamaan riskin merkittävää kasvua vaihdon seurauksena. Samanlaisia kokeuksia on vaihdettaessa interferoni-beta 1b interferoni-beta 1a-valmisteeseen.

Tämän perusteella voidaan olettaa, että viitevalmisteen vaihtoon *samankaltaiseksi* osoitettuun biosimilaariin ei liity merkittäviä immunologisia riskejä.

Biosimilaarin ja viitevalmisteen vaihtoon liittyvät riskit

EU:ssa ei vaadita varsinaisia vaihtokelpoisuustutkimuksia biosimilaarin myyntilupahakemuksessa. Biosimilaarikehitykseen sisältyy kuitenkin usein tutkimuksia, joissa alkuperäislääke vaihdetaan biosimilaarin ja joskus biosimilaari alkuperäisvalmisteeseen.

Näissä tutkimuksissa on tehty vaihtoja useilla sadoilla somatropiini-, epoetiini alfa-, ja glargininsuliini-hoidetuilla potilailla. Mitään vaihtoon liittyviä ongelmia ei ole havaittu. Alustavat tulokset viitevalmisteen vaihdosta biosimilaari-infliksimabiin eivät anna aiheutta huoleen.

Alkuperäislääkkeitä ja biosimilaareja on joissakin maissa vaihdettu yleisesti sairaaloiden lääkekilpailutusten seurauksena. Siitä huolimatta EU:n vakavien haittavaikutusten rekisteristä (EudraVigilance) ei löydy lääkevaihtoon liittyvää turvallisuussignaalia.

Biosimilaarin ja viitevalmisteen vaihto käytännössä

Biosimilaarin ja sen viitevalmisteen vaihtoon liittyy käytännön toimenpiteitä. Potilas tarvitsee informaatiota kuten lääkitystä muutettaessa yleensäkin. Joitakin biologisia lääkkeitä annetaan kotiloissa potilaan tai hänen omaisensa toimesta. Valmisteen antolaitteet voivat olla erilaisia, joten potilas tarvitsee asianmukaisen perehdytyksen uuden laitteen käyttöön.

Biosimilaarien jäljitettävyys on ollut hyvä haittavaikutusilmoitusten yhteydessä. Biologisen lääkkeen vaihto pitää dokumentoida normaaliin tapaan, mukaan lukien uuden valmisteen kauppanimi ja eränumero, jotta lääkkeen jäljittäminen on tarvittaessa mahdollista.

Johtopäätökset

Tämän selvityksen perusteella Fimea tekee seuraavat johtopäätökset:

- Ei-samankaltaisten biologisten lääkkeiden vaihdot ovat melko tavallisia terveydenhuollossa eikä niihin ole yleensä liittynyt haittavaikutuksia
- Alkuperäislääkkeen ja biosimilaarin vaihdosta johtuvista haitoista ei ole näyttöä.
- Esitettyjen riskien teoreettinen perusta on heikko.
- Biosimilaarin ja sen viitevalmisteen vaihtamiseen ei näytä liittyvän sen enempää riskejä kuin biologisten lääkkeiden valmistusprosessin muutoksiin. Jälkimmäisessä tapauksessa haitat ovat hyvin harvinaisia.
- Biosimilaarien, joilla on sama viitevalmiste, voidaan olettaa olevan vaihtokelpoisia keskenään. Vaihdoista biosimilaarien kesken ei ole julkaistuja tutkimuksia.

Fimean tämänhetkinen kanta on, että biosimilaarit ovat vaihtokelpoisia terveydenhuollon ammattilaisen avulla ja valvonnassa. Tämä selvitys ei koske apteekissa tapahtuvaa lääkevaihtoa (geneerinen substituuutio).