



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Euroopan
komissio

Biosimilaarit EU:ssa

Tiedotusopas terveydenhuollon
ammattihenkilöille

Euroopan lääkevirasto ja Euroopan komissio



Sisällys

Alkusanat	2
Tiivistelmä	3
Biologiset lääkkeet: yleiskatsaus	5
Biologisten lääkkeiden keskeiset ominaisuudet	5
Biosimilaarilääkkeet: määritelmä ja ominaisuudet	8
Miksi biosimilaareja ei katsota rinnakkaisvalmisteiksi	10
Biosimilaarien kehittäminen ja hyväksyntä EU:ssa	12
Biosimilaareja koskeva vankka lainsäädäntökehys	12
Biosimilaarien hyväksyntään sovellettava menettely EU:ssa	12
Hyväksyntään liittyvät tietovaatimukset: tieteellisesti räätälöity paketti	12
Immunogeenisuus	20
Ekstrapolointi	22
Biosimilaarien turvallisuus	24
Yleisiä huomioita biosimilaarien turvallisuudesta	24
Kaikkia biologisia lääkkeitä, myös biosimilaareja koskeva lääkevalvonta	24
Jäljitettävyyden biologisten lääkkeiden kaupanimen ja eränumeron perusteella tapahtuvan tunnistamisen merkitys	25
Miten terveydenhuollon ammattilaiset voivat auttaa parantamaan biologisia lääkkeitä koskevaa lääketurvatoimintaa	26
Biosimilaarien määräämisohjeisiin sisältyvät tiedot ja Euroopan lääkeviraston arviointiraportit	27
Määräämistiedot: valmisteyhteenveto	27
Biosimilaarisuutta koskevat tiedot: julkaistaan arviointiraporteissa	27
Biosimilaarien saatavuuden vaikutukset	28
Vaihtokelpoisuus, vaihtaminen ja substituoitio Euroopan lääkeviraston ja jäsenvaltioiden vastuualat	29
Määritelmät	29
Euroopan lääkeviraston ja jäsenvaltioiden vastuualat	29
Potilaille viestiminen biosimilaareista	30
EU:n panos biosimilaareja koskevaan sääntelyyn maailmassa	31
Lähdeluettelo	32
Lyhenteet	33
Sanasto	34



Alkusanat

Guido Rasi,
Euroopan lääkeviraston toimitusjohtaja

Biologiset lääkkeet, joita usein tuotetaan huipputason bioteknologian avulla, ovat muuttaneet monien kroonisista ja usein vammauttavista sairauksista kärsivien potilaiden tulevaisuudennäkymiä. Yhä suurempi määrä biologisia lääkkeitä on 'biosimilaareja', olennaisilta osin hyvin samankaltaisia jo hyväksytyn biologisen lääkkeen kanssa.

EU on ollut edelläkävijä biosimilaarilääkkeiden sääntelyssä, luomalla vakaan kehityksen niiden hyväksynnälle ja muovaamalla biosimilaarien kehittämistä maailmanlaajuisesti. Ensimmäinen biosimilaari hyväksyttiin EU:ssa vuonna 2006, ja siitä lähtien terveydenhuollon ammattilaiset ovat saaneet yhä enemmän kokemusta niiden käytöstä. Nykyisin biosimilaarit ovat olennainen osa EU:ssa saatavilla olevaa tehokasta biologista hoitoa, ja sitä tuetaan potilasturvallisuutta koskevilla asianmukaisilla suojatoimilla.

Koska terveydenhuollon ammattilaiset ovat eturintamassa potilaiden hoidossa, on erittäin tärkeää, että heidän saatavillaan on luotettavaa tietoa näistä lääkkeistä, siitä, mitä ne ovat ja mitkä tieteelliset periaatteet tukevat niiden kliinistä kehittämistä, hyväksyntää ja lääkevalvontaa. Tämän oppaan keskeisenä tavoitteena onkin tarjota terveydenhuollon ammattilaisille tietoa biosimilaarien käyttöä tukevasta tieteestä ja sääntelystä.



Laatijat

Euroopan lääkevirasto on laatinut tämän oppaan yhteistyössä Euroopan komission ja EU:n jäsenvaltioiden tieteellisten asiantuntijoiden kanssa.

Asiakirjan valmistelun aikana on konsultoitu EU:n terveydenhuollon ammattilaisten järjestöjä.

Tiivistelmä

- ▶ Siitä lähtien kun EU:ssa hyväksyttiin ensimmäinen biosimilaarilääke ('biosimilaari') vuonna 2006, EU on ollut edelläkävijä biosimilaarien sääntelyssä. Viimeisten 10 vuoden aikana EU:ssa on hyväksytty biosimilaareja eniten maailmassa ja saatu huomattavaa kokemusta niiden käytöstä ja turvallisuudesta.
- ▶ **Yli 10 vuoden kliinisestä kokemuksesta** saatu näyttö osoittaa, että Euroopan lääkeviraston hyväksymien biosimilaarien käyttö on kaikkien hyväksytyjen käyttöaiheiden osalta yhtä **turvallista ja tehokasta** kuin muiden **biologisten lääkkeiden** käyttö.
- ▶ Biosimilaari on biologinen lääke, joka on hyvin samankaltainen kuin toinen EU:ssa jo hyväksytty biologinen lääke (niin kutsuttu viitevalmiste).
- ▶ Koska biosimilaarit valmistetaan elävistä organismeista, biosimilaarien ja viitevalmisteiden välillä voi esiintyä pieniä eroavaisuuksia. Nämä pienet eroavaisuudet eivät ole kliinisesti merkityksellisiä, eli **turvallisuudessa ja tehokkuudessa ei ole odotettavissa eroavaisuuksia**. Kaikille biologisille lääkkeille on ominaista luonnollinen vaihtelu, ja käytössä on tiukka valvonta sen varmistamiseksi, että tämä ei vaikuta lääkkeen vaikutustapaan tai sen turvallisuuteen.
- ▶ Biosimilaarit hyväksytään **samojen farmaseuttista laatua, turvallisuutta ja tehokkuutta koskevien standardien** mukaisesti, joita sovelletaan kaikkiin EU:ssa hyväksyttyihin biologisiin lääkkeisiin.
- ▶ Biosimilaarien kehittämisessä pyritään osoittamaan biosimilaarisuus - **huomattava samankaltaisuus** rakenteessa, biologisessa aktiivisuudessa ja tehokkuudessa, turvallisuudessa ja immunogeenisuusprofiilissa.
- ▶ Kun biosimilaarisuus on osoitettu, biosimilaarin osalta voidaan luottaa viitevalmisteen osalta saatuun turvallisuutta ja tehokkuutta koskevaan kokemukseen. Näin vältetään alkuperäislääkkeen osalta jo toteutettujen kliinisten kokeiden tarpeeton toistaminen.
- ▶ Biosimilaarisuuden osoittaminen perustuu viitevalmisteen kanssa tehtyihin kattaviin vertailtavuustutkimuksiin.
- ▶ Jos biosimilaari on huomattavan samankaltainen viitevalmisteen kanssa ja sen turvallisuus ja teho ovat vertailukelpoisia yhden terapeuttisen käyttöaiheen osalta, turvallisuutta ja tehoa koskevat tiedot voidaan ekstrapoloida muihin käyttöaiheisiin, joihin alkuperäislääke on jo hyväksytty. **Ekstrapoloinnin tueksi** on esitettävä **kaikki** vertailtavuustutkimuksista saatu **tieteellinen näyttö** (laatu, ei-kliininen ja kliininen).
- ▶ Ekstrapolointi ei ole uusi käsite, vaan vakiintunut tieteellinen periaate, jota käytetään rutiininomaisesti, kun useita käyttöaiheita varten hyväksyttyihin biologisiin lääkkeisiin tehdään muutoksia niiden valmistusprosessin osalta (esimerkiksi uutta lääkemuotoa varten). Useimmissa tapauksissa kliinisiä tutkimuksia ei toisteta kaikkien käyttöaiheiden osalta ja muutokset hyväksytään laatu- ja in vitro vertailtavuustutkimusten perusteella.
- ▶ Biologisten lääkkeiden (myös biosimilaarien) kaikki käyttöaiheet on hyväksytty luotettavan tieteellisen näytön perusteella.

- ▶ Biosimilaarien turvallisuutta seurataan lääkevalvonnassa samalla tavalla kuin kaikkien muidenkin lääkkeiden. Biosimilaareihin ei sovelleta erityisiä turvallisuusvaatimuksia pelkästään niiden erilaisen kehittämisen vuoksi.
- ▶ Viimeisten 10 vuoden aikana EU:n seurantajärjestelmässä **ei ole havaittu yhtään merkittävää eroa** biosimilaarien ja viitevalmisteiden **haittavaikutusten luonteessa, vakavuudessa tai yleisyydessä**.
- ▶ Biosimilaarien kilpailusta voi olla etua EU:n terveydenhuoltojärjestelmille, koska sen odotetaan parantavan turvallisten ja tehokkaiden biologisten sekä tutkitusti laadukkaiden biologisten lääkkeiden saatavuutta potilaiden kannalta.
- ▶ Euroopan lääkevirasto ei sääntele viitevalmisteen ja sen biosimilaarin **vaihtokelpoisuutta, vaihtamista ja substituutiota**. Nämä kuuluvat EU:n jäsenvaltioiden toimivaltaan

Biologiset lääkkeet: yleiskatsaus

Biologiset lääkkeet ('biologiset valmisteet') sisältävät vaikuttavia aineita, joita saadaan biologisesta lähteestä, kuten elävästä solusta tai organismista. Biologiset lääkkeet ovat vakiintuneet kliinisessä käytössä, ja ne ovat useissa tapauksissa välttämättömiä vakavien ja kroonisten sairauksien, kuten diabeteksen, autoimmuunisairauksien ja syöpien, hoidossa.

Biologisten lääkkeiden keskeiset ominaisuudet

Useimmat tällä hetkellä kliinisessä käytössä olevat biologiset lääkkeet sisältävät proteiineista valmistettuja vaikuttavia aineita. Niiden koko ja rakenteen monimutkaisuus vaihtelee insuliinin tai kasvuhormonin kaltaisista yksinkertaisista proteiineista monimutkaisempiin, kuten hyytymistekijöihin tai monoklonaalisiin vasta-aineisiin (kaavio 1).

Tiukasti säännelty biologisten lääkkeiden valmistus

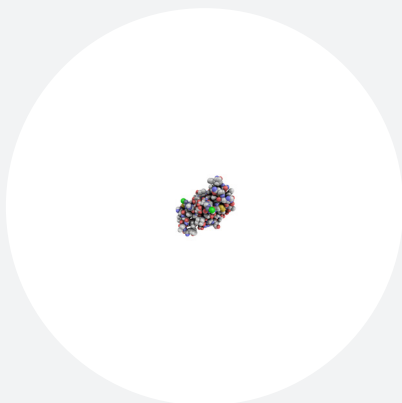
Biologisten lääkkeiden valmistus on usein monimutkaisempaa kuin kemiallisesti johdettujen molekyylien. Useimmat biologiset lääkkeet

valmistetaan bioteknologian avulla, jossa käytetään usein monimutkaisia solurakenteita ja yhdistelmä-DNA-tekniikkaa. EU:n lainsäädännössä säädetään kaikkien lääkkeiden valmistusta koskevista tiukoista vaatimuksista:

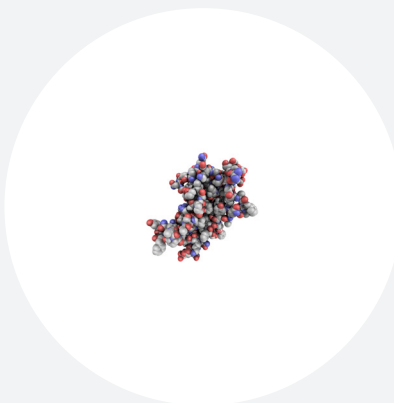
- ▶ EU:n valmistajilla on oltava valmistuslisenssi ja lainsäädännössä veloitetaan ne noudattamaan hyviä tuotantotapoja eli hyväksytyjä normeja tutkitusti laadukkaiden lääkkeiden saamiseksi.
- ▶ EU:n kansalliset sääntelyviranomaiset tarkastavat säännöllisesti valmistuspaikkoja hyvän tuotantotavan noudattamista koskevien vaatimusten noudattamisen osalta.
- ▶ Jos joitain valmistusvaiheita toteutetaan EU:n ulkopuolella, EU:n ulkopuolisten valmistajien, maahantuoja- ja tukkumyyjien on noudatettava samoja tiukkoja vaatimuksia. Myös niihin kohdistetaan säännöllisesti tarkastuksia.

Biologisten lääkkeiden osalta joitain hyvän tuotantotavan noudattamista koskevia vaatimuksia on mukautettu ottaen huomioon niiden erityisluonteen (esimerkiksi asianmukaisten aseptisten tekniikoiden käyttö, jäädyttäminen ja muut varastointiolosuhteet, vakaus ja kuljetus).

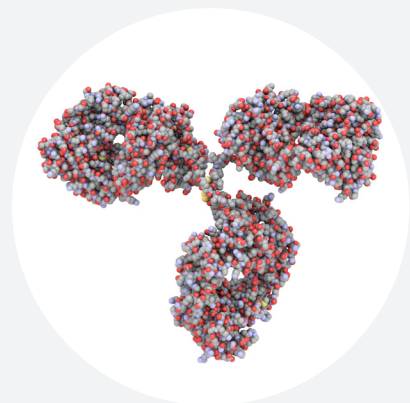
Kaavio 1. Esimerkkejä EU:ssa hyväksytyjen biologisten lääkkeiden proteiinityypeistä



Insuliini
5808 dalton



Kasvuhormoni
22 000 daltonia



Monoklonaalinen vasta-aine
150 000 daltonia

Suuret molekyyliarakenteet

Pienikokoisiin kemiallisiin aineisiin verrattuna biologiset lääkkeet muodostuvat suurista ja usein monimutkaisista molekyyliarakenteista. Niiden fysikaaliskemiallisia ja toiminnallisia ominaisuuksia, kuten molekyyliarakennetta, proteiinimuutoksia ja biologista aktiivisuutta tutkitaan pidemmälle kehitetyillä menetelmillä (esimerkiksi peptidikartoitus, massaspektrometria ja solupohjainen määrittäminen).

Luontainen vaihtelevuus

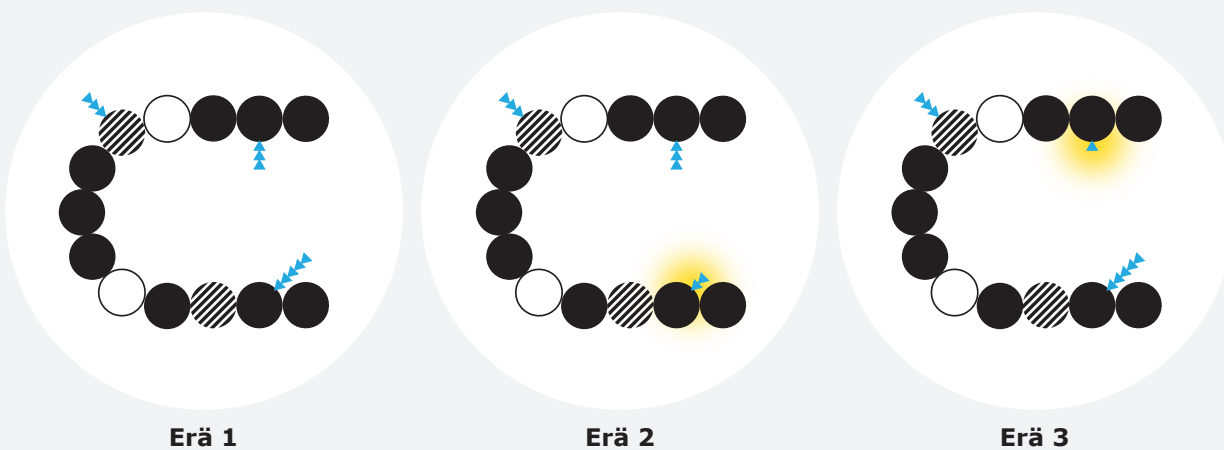
Biologiset lääkkeet valmistetaan elävistä organismeista, jotka ovat luonnollisesti vaihtelevia. Lopullisen biologisen lääkkeen vaikuttava aine voi siis olla luonteeltaan

hieman vaihteleva ('mikroheterogeenisuus'). Turvallisuuden ja tehon jatkuvuuden varmistamiseksi vähäisen vaihtelevuuden on sisällyttävä hyväksyttävälle alueelle. Tämä toteutetaan mukauttamalla valmistusprosessia, millä taataan, että vaikuttava aine sopii toivotulle määrityksen mukaiselle alueelle.

Vähäistä vaihtelua voi esiintyä saman biologisen lääkkeen samassa erässä tai erien välillä (kaavio 2), erityisesti jos valmistusprosesseja muutetaan lääkkeen markkinointikauden aikana (esimerkiksi tuotannon lisääminen). Tiukalla valvonnalla varmistetaan aina, että vaihtelevuudesta huolimatta tuotantoerien konsistenssi säilyy ja että eroavuudet eivät vaikuta turvallisuuteen tai tehoon. Käytännössä (erän sisäinen tai erien välinen) vaihtelevuus on hyvin vähäistä, kun sovelletaan samaa valmistusprosessia.

Kaavio 2. Esimerkki biologisen lääkkeen valmistuserien välisestä vaihtelevuudesta

Biologisen lääkkeen peräkkäisten valmistuserien välillä voi esiintyä vähäistä vaihtelua (keltainen varjostus) hyväksytyllä alueella, kuten esimerkiksi glykosylaatioissa (proteiiniin kiinnittyneet sokerimolekyylit, kaaviossa pienet siniset kolmiot). Proteiinin aminohapposekvenssit (kaaviossa ympyrät) ja biologinen toiminta pysyvät samoina kaikissa erissä, vaikka sokeriketjuissa esiintyykin näitä vähäisiä eroavuuksia.



Biologisten lääkkeiden laadun tiukka valvonta

Kaikkien EU:ssa hyväksyttyjen (biologisten ja muiden kuin biologisten) lääkkeiden laatu todennetaan huolellisesti. Biologisten lääkkeiden osalta tähän sisältyy niiden erityisten fysikaaliskemiallisten ominaisuuksien, biologisen aktiivisuuden, puhtauden, steriiliyden ja vakauden tutkiminen sen varmistamiseksi, että kaikki vaaditut normit täyttyvät, ennen kuin erät lasketaan markkinoille.

Kaikkiin biologisiin lääkkeisiin liittyy luonnollista vaihtelua, ja valmistuksessa sovelletaan tiukkaa valvontaa sen varmistamiseksi, että tämä ei vaikuta lääkkeen vaikutukseen tai sen turvallisuuteen.

Potentiaallinen immunogeenisuus

Immuunijärjestelmä kykenee tunnistamaan vieraat proteiinit ja reagoimaan niiden vastaisesti. Biologiset lääkkeet eivät tavallisesti aiheuta immuunivastetta tai aiheuttavat vain vähäisen vasteen (esimerkiksi vasta-aineiden ohimenevä esiintyminen). Immunologiset haittavaikutukset (esimerkiksi infuusioon liittyvät reaktiot tai pistoskohdan reaktiot) eivät tavallisesti ole vakavia. Hyvin harvoin immuunivaste biologiselle lääkkeelle voi kuitenkin olla vakava ja hengenvaarallinen.

Biologisen lääkkeen vastaiset vasta-aineet ('antilääkevasta-aineet') voivat myös neutraloida lääkkeen aktiivisuuden ja vähentää sen tehoa. Tämän vuoksi kaikkien biologisten lääkkeiden mahdollinen immunogeenisuus on aina arvioitava.

Biosimilaarilääkkeet: määritelmä ja ominaisuudet

Biosimilaarilääke ('biosimilaari') on lääke, joka on hyvin samankaltainen kuin toinen EU:n markkinoilla jo oleva biologinen lääke (niin kutsuttu 'viitevalmiste')^{1, 2}. Yritykset voivat tuoda markkinoille hyväksytyjä biosimilaareja, kun viitevalmisteen markkinointia koskeva suoja-aika (10 vuotta) päättyy.

Koska biosimilaarit ovat yksi biologisten lääkkeiden tyyppi, niihin pätevät kaikki biologisiin lääkkeisiin liittyvät ominaisuudet.

Biologisen lähteen luonnollisen vaihtelevuuden ja kunkin valmistajan ainutlaatuisen valmistusprosessin vuoksi biosimilaarin ja viitevalmisteen välillä voi esiintyä vähäisiä eroavuuksia (taulukko 1 ja kaavio 3). Valmistuksessa sovelletaan tiukkaa valvontaa sen varmistamiseksi, että nämä vähäiset eroavuudet eivät vaikuta lääkkeen vaikutukseen tai sen turvallisuuteen. Eroavuudet eivät siis ole kliinisesti merkityksellisiä turvallisuuden tai tehon kannalta.

Taulukko 1. Biosimilaarilääkkeiden erityispiirteet

Hyvin samankaltaisia kuin alkuperäislääkkeet	Biosimilaarin fyysiset, kemialliset ja biologiset ominaisuudet ovat hyvin samanlaiset kuin viitevalmisteella. Viitevalmisteeseen verrattuna voi olla vähäisiä eroavuuksia, jotka eivät ole kliinisesti merkityksellisiä turvallisuuden tai tehon osalta.
Ei kliinisesti merkityksellisiä eroavuuksia verrattuna viitevalmisteeseen	Kliinisessä suorituskäytössä ei odoteta eroavuuksia. Biosimilaarin hyväksyntää tukevat kliiniset tutkimukset vahvistavat, että mahdolliset eroavuudet eivät vaikuta turvallisuuteen ja tehoon.
Biosimilaarien vaihtelevuus tiukoissa rajoissa	Vähäinen vaihtelevuus hyväksytään, kun tieteellinen näyttö osoittaa, että sillä ei ole vaikutusta biosimilaarin turvallisuuteen ja tehoon. Biosimilaarille sallitaan samanlainen vaihtelevuus kuin viitevalmisteen eri erien välillä. Tämä toteutetaan soveltamalla vankkaa valmistusprosessia sen varmistamiseksi, että kaikki lääke-erät ovat todistetusti laadukkaita.
Samat tiukat laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevat normit	Biosimilaarit hyväksytään samojen laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevien normien mukaisesti, joita sovelletaan kaikkiin hyväksytyihin lääkkeisiin.

Kun vaikuttava aine on proteiini, sekä biosimilaarin että viitevalmisteen on sisällettävä samaa proteiinia (eli aminohapposekvenssiä) ja sama '3D'-rakenne (proteiinin poimuttuminen). Aminohapposekvenssi ja poimuttuminen ovat tärkeimmät biologista toimintaa määrittävät tekijät, joiden on oltava samat biosimilaarilla ja viitevalmisteella.

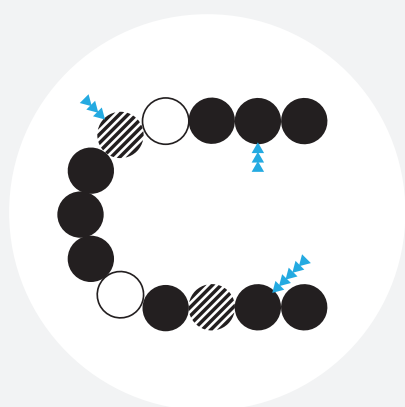
Valmiin biosimilaarin ja viitevalmisteen annostuksen ja antoreitin on oltava samat. Joitakin eroavuuksia voidaan sallia, jos niillä ei ole vaikutusta

turvallisuuteen ja tehoon – esimerkiksi eroavuudet lääkkeet koostumuksessa (esim. apuaineet), pakkaustavassa (esim. valmistusjauhe tai valmis injektioneste) ja annostelulaitteessa (esim. lääkekynän tyyppi).

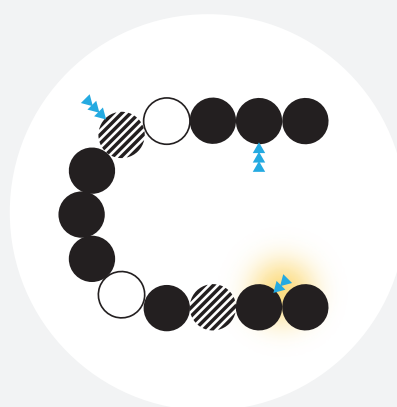
Tähän mennessä EU:ssa hyväksytyistä biosimilaareista suurin osa sisältää vaikuttavina aineina proteiineja. Taulukossa 2 luetellaan niiden biologisten lääkkeiden luokat, joita vastaavia biosimilaareja on hyväksytty EU:ssa.

Kaavio 3. Esimerkki biosimilaarin ja viitevalmisteen välisestä vaihtelevuudesta

Biosimilaarin ja viitevalmisteen välinen vaihtelevuus (keltainen varjostus) on verrattavissa saman biologisen lääkkeen eri valmistuserien väliseen vaihtelevuuteen (kaavio 2). Vähäistä vaihtelua esimerkiksi glykosylaatioissa (kaaviossa pienet siniset kolmiot) voidaan sallia, mutta proteiinin aminohapposekvenssin (ympyrät) ja biologisen aktiivisuuden on oltava samat.



Viitevalmiste



Biosimilaarilääke

Taulukko 2. Niiden biologisten lääkkeiden luokat, joita vastaavia biosimilaareja on tähän mennessä hyväksytty EU:ssa

Biologisten lääkkeiden luokat	EU:ssa hyväksytty biosimilaari (09/2019)
Polysakkaridit	
Pienimolekyyliset hepariinit	▶ Enoksapariinatrium
Proteiinit	
Kasvutekijät	▶ Epoetiini ▶ Filgrastiimi ▶ Pegfilgrastiimi
Hormonit	▶ Follitropiini alfa ▶ Glargiini-insuliini ▶ Somatropiini (kasvuhormoni) ▶ Teriparatidi ▶ Lisproinsuliini
Fuusioproteiinit	▶ Etanersepti

Biologisten lääkkeiden luokat	EU:ssa hyväksytty biosimilaari (09/2019))
Proteiinit	
Monoklonaaliset vasta-aineet	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Adalimumabi ▶ Infliksimabi ▶ Rituksimabi ▶ Bevasitsumabi ▶ Trastutsumabi

Miksi biosimilaareja ei katsota rinnakkaisvalmisteiksi

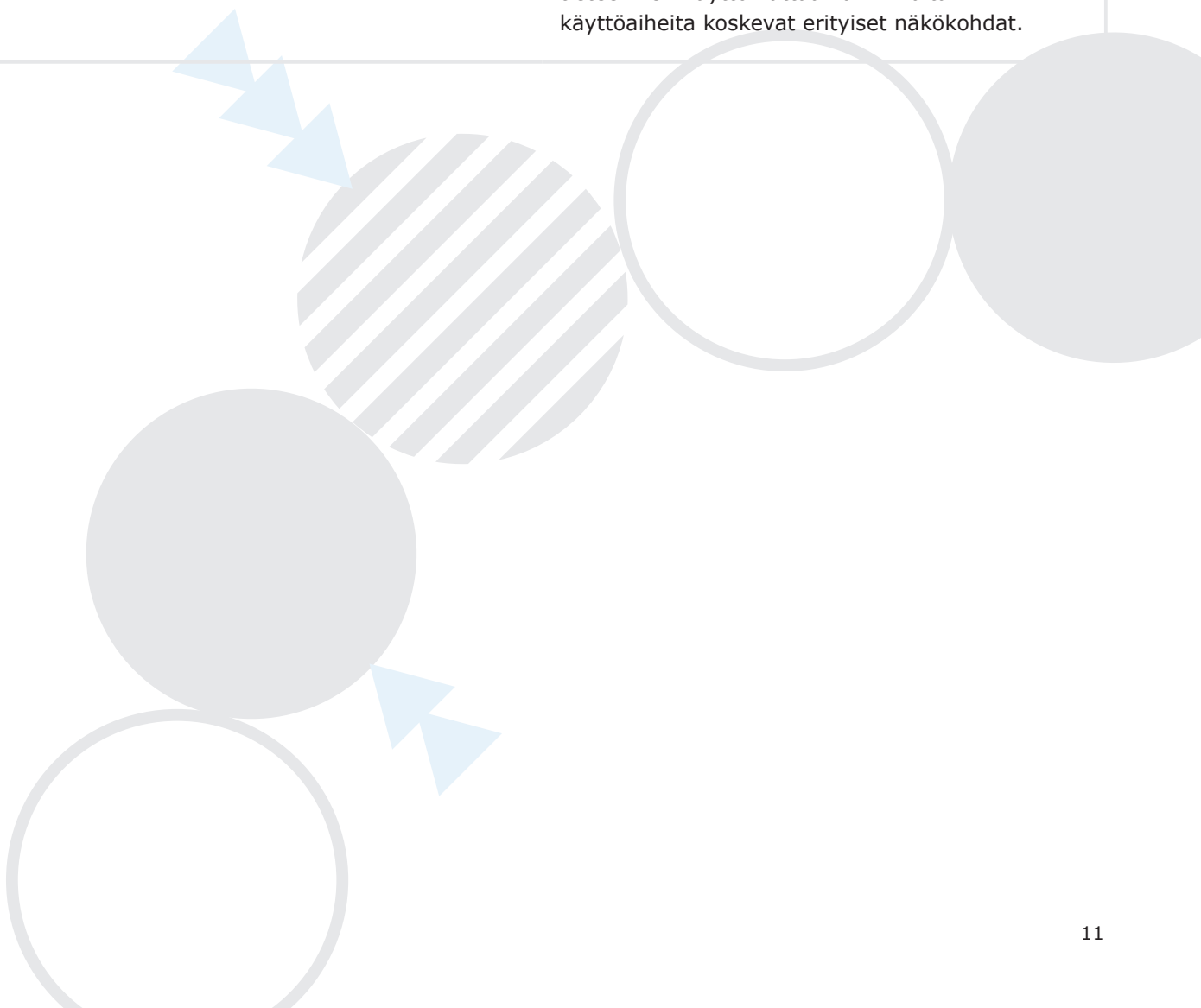
Biosimilaareja ei katsota biologisen lääkkeen rinnakkaisvalmisteeksi. Tämä johtuu pääasiassa siitä, että biologisten lääkkeiden luonnollisen vaihtelevuuden ja monimutkaisemman valmistuksen vuoksi niiden molekyylien mikroheterogeenisuuden tarkka toisintaminen ei ole mahdollista.

Biosimilaarien säännöksiin perustuva hyväksyntä edellyttääkin enemmän tutkimuksia kuin rinnakkaislääkkeiden hyväksyntä sen varmistamiseksi, että vähäiset eroavuudet eivät vaikuta turvallisuuteen tai tehoon. Taulukossa 3 vertaillaan rinnakkaislääkkeiden ja biosimilaarien kehittämistä ja ominaispiirteitä.

Taulukko 3. Rinnakkaislääkkeiden ja biosimilaarien kehittämisen ja ominaispiirteiden vertailu

Rinnakkaislääke	Biosimilaarilääke
Valmistetaan tavallisesti kemiallisen synteesin avulla	Saadaan biologisesta lähteestä
Yleensä mahdollista saada aikaan täsmälleen sama molekyyli	Biologisten lääkkeiden ainutlaatuisten valmistusmenetelmien ja luonnollisen biologisen vaihtelevuuden vuoksi mahdollista tuottaa hyvin samankaltaisia molekyyliä
Enimmäkseen pienempiä molekyyliä, helpompia karakterisoida	Yleensä suurempia ja rakenteeltaan monimutkaisempia molekyyliä, edellyttää useita tekniikoita karakterisoimiseen
Täysimääräiset farmaseuttista laatua koskevat tietovaatimukset	Täysimääräiset farmaseuttista laatua koskevat tietovaatimukset sekä korkealaatuisia lisätutkimuksia, joissa verrataan biosimilaarin ja viitevalmisteen rakennetta ja biologista aktiivisuutta

Rinnakkaislääke	Biosimilaarilääke
Kehittäminen perustuu biologisen hyväksikäytettävyyden osoittamiseen (toisin sanoen sen, että rinnakkaislääke ja alkuperäisvalmiste vapauttavat vaikuttavaa ainetta kehoon samaan tahtiin ja saman määrän samanlaisissa oloissa)	Kehittäminen perustuu biosimilariteetin osoittamiseen vertailtavuustutkimusten avulla (biosimilaarin ja viitevalmisteeseen kattava päästä-päähän vertailu huomattavan samankaltaisuuden osoittamiseksi kemiallisessa rakenteessa, biologisessa toiminnassa, tehossa, turvallisuudessa ja immunogeenisuudessa)
Kliiniset tietovaatimukset ovat pääasiassa farmakokineettisiä biologisen hyväksikäytettävyyden tutkimuksia	Vertailevien farmakokineettisten ja farmakodynaamisten tutkimusten lisäksi voidaan vaatia tietoa turvallisuudesta ja tehosta, erityisesti monimutkaisempien biologisten lääkkeiden osalta
Kaikki viitevalmisteeseen osalta hyväksytyt käyttöaiheet voidaan sallia, kun biologinen hyväksikäytettävyys on osoitettu, ei tarvetta kliinisiin lisätietoihin	Teho ja turvallisuus on perusteltava kunkin käyttöaiheen osalta. Vahvistavia kliinisiä kokeita biosimilaarilla ei kuitenkaan tavallisesti tarvita kaikkien viitevalmisteelle hyväksytyjen käyttöaiheiden osalta. Biosimilariteetin osoittamisen jälkeen tiedot voidaan ekstrapoloida muihin käyttöaiheisiin, jos saatavilla oleva tieteellinen näyttö kattaa kaikki näitä käyttöaiheita koskevat erityiset näkökohdat.



Biosimilaarien kehittäminen ja hyväksyntä EU:ssa

Biosimilaareja koskeva vankka lainsäädäntökehys

Lääkkeiden hyväksyntä perustuu EU:ssa vankkaan oikeuskehykseen, jossa otettiin vuonna 2004 käyttöön erityisesti biosimilaarien hyväksyntää koskeva menettely. EU on ollut edelläkävijä biosimilaarien sääntelyssä vuodesta 2006 alkaen, jolloin hyväksyttiin ensimmäinen biosimilaari (kasvuhormoni somatropiini). Tämän jälkeen EU:ssa on hyväksytty biosimilaareja eniten maailmassa, joten täällä on myös eniten kokemusta niiden käytöstä ja turvallisuudesta.

Euroopan lääkevirasto on vuosien mittaan antanut tieteellisiä ohjeita auttaakseen kehittäjiä noudattamaan biosimilaarien hyväksyntää koskevia tiukkoja sääntelyvaatimuksia. Ohjeita on kehitetty edelleen bioteknologian ja analyyttisten tieteiden ripeässä edistymisvauhdissa pysymiseksi, ja niissä otetaan huomioon kliinisestä käytöstä saatu kasvava kokemus.

Kuluneiden kymmenen vuoden aikana saatu kokemus on antanut EU:n lainsäätäjille mahdollisuuden sisällyttää kokemuseräistä tietoa alkuperäiseen tieteeseen perustuvaan konseptiin. Tämä on auttanut muotoilemaan nykyiset hyväksyntää koskevat vaatimukset.

Biosimilaarien hyväksyntään sovellettava menettely EU:ssa

Kaikki bioteknologian avulla kehitetyt ja tiettyjä käyttöaiheita (kuten syöpää, hermoston rappeutumissairauksia ja autoimmuunisairauksia) varten tarkoitetut lääkkeet on hyväksyttävä EU:ssa Euroopan lääkevirastossa (niin kutsutussa keskitetyssä menettelyssä). Lähes kaikki EU:ssa käytettäväksi hyväksytyt biosimilaarit on hyväksytty keskitetyssä menettelyssä, koska niiden valmistuksessa hyödynnetään bioteknologiaa. Joitain biosimilaareja voidaan hyväksyä kansallisella tasolla, kuten esimerkiksi tiettyjä pienimolekyylisiä hepariineja, joita saadaan sian suolen limakalvosta.

Kun yritys hakee myyntilupaa Euroopan lääkevirastolta, lääkeviraston ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä ja lääketurvallisuutta käsittelevät tieteelliset komiteat (CHMP ja PRAC) sekä EU:n biologisten lääkkeiden asiantuntijat (biologiatyöryhmä) ja biosimilaarien asiantuntijat (biosimilaarityöryhmä) arvioivat tiedot.

Euroopan lääkeviraston arvioinnista laaditaan tieteellinen lausunto, joka lähetetään Euroopan komissiolle, joka lopulta antaa myyntiluvan koko EU:n alueelle.

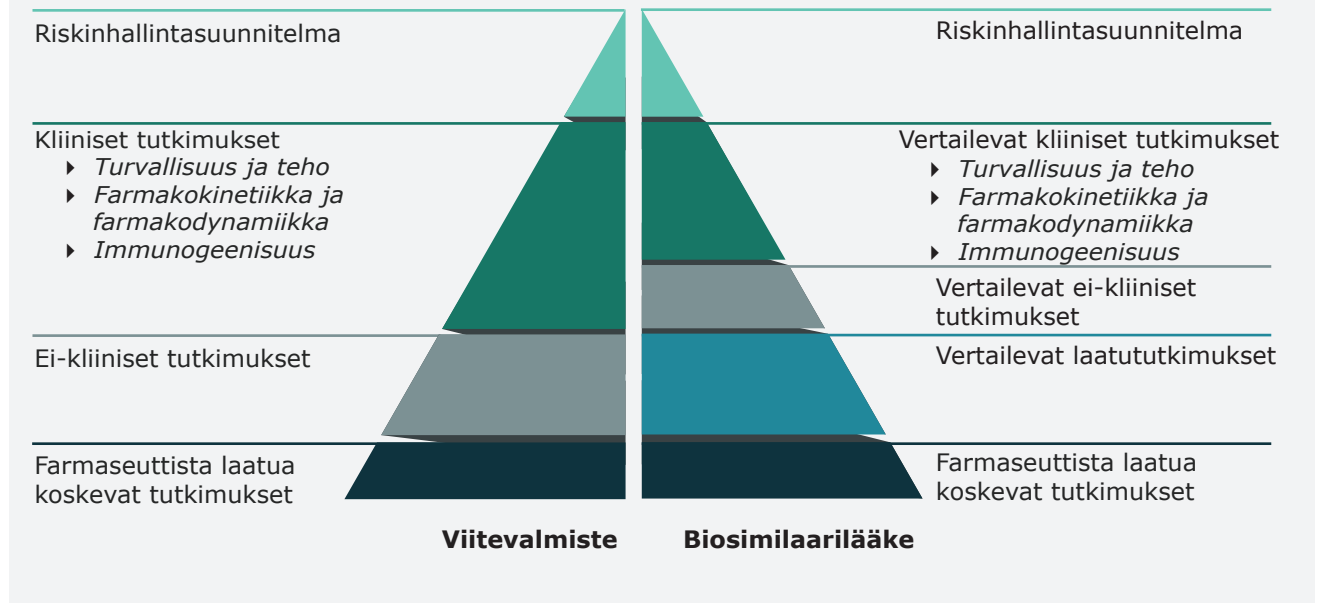
Hyväksyntään liittyvät tietovaatimukset: tieteellisesti räätälöity paketti

Lääkkeet hyväksytään, kun niiden farmaseuttista laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevissa tutkimuksissa osoitetaan vakuuttavasti, että lääkkeen hyödyt ovat riskejä suuremmat ('myönteinen hyöty-riskisuhde'). Jokaisen uuden vaikuttavan aineen sisältävän biologisen lääkkeen osalta myönteinen hyöty-riskisuhde määritetään pääasiassa ihmisillä tehdyistä kliinisistä kokeista saatujen turvallisuutta ja tehoa koskevien näyttöjen perusteella (kaavio 4), joita tukevat vankat ja laadukkaat farmaseuttiset tiedot ja muut kuin kliiniset tiedot.

Biosimilaarien osalta myönteinen hyöty-riskisuhde perustuu biosimilariteetin osoittamiseen, toisin sanoen sen, että vaikuttava aine on hyvin samankaltainen kuin viitevalmisteessa (kaavio 4). Tämä osoitetaan kattavilla vertailtavuustutkimuksilla viitevalmisteeseen kanssa (kaavio 5) sekä vankan ja laadukkaan farmaseuttisen tiedon perusteella. Kun biosimilaarin suuri samankaltaisuus viitevalmisteeseen kanssa on osoitettu, voidaan suurelta määrin soveltaa viitevalmisteeseen käytöstä saatua kokemusta tehosta ja turvallisuudesta.

Taulukossa 4 esitetään kuvaus biosimilaarin kehittämisestä verrattuna viitevalmisteeseen.

Kaavio 4. Biosimilaarin ja viitevalmisteen hyväksyntään liittyvien tietovaatimusten vertailu



Biosimilaarien hyväksynnän edellyttämät ei-kliiniset ja kliiniset tiedot poikkeavat uuden vaikuttavan aineen sisältävän biologisen lääkkeen hyväksynnän edellyttämistä tiedoista.

Tämä johtuu siitä, että kun biosimilaarisuus on osoitettu, biosimilaarin osalta voidaan luottaa alkuperäislääkkeen osalta saatuun turvallisuutta ja tehokkuutta koskevaan kokemukseen.

Taulukko 4. Yleisesitys biosimilaarin kehittämisestä verrattuna viitevalmisteen kehittämiseen

Uuden vaikuttavan aineen sisältävä biologinen lääke (eli viitevalmiste)	Biosimilaarilääke
Ei aiempaa tietoa turvallisuudesta ja tehosta	Perustuu viitevalmisteen useiden vuosien kliinisestä käytöstä saatuun tietoon turvallisuudesta ja tehosta
Kehittämisessä pyritään osoittamaan turvallisuus ja teho suoraan potilaissa	Kehittämisessä pyritään osoittamaan verrattavissa oleva turvallisuus ja teho osoittamalla biosimilariteetti
Vertailtavuustutkimukset vain kehittämisessä tapahtuvien valmistusta koskevien muutosten osalta (esim. suurempien erien valmistaminen kliinisiä tutkimuksia varten)	Kattavat vertailtavuustutkimukset viitevalmisteen kanssa
Täysimääräiset ei-kliiniset tiedot (farmakologia ja toksikologia)	Laatututkimusten tulokset määrittävät ei-kliinisten tietojen määrän
Perinteiset kliiniset tutkimukset tehon ja turvallisuuden osoittamiseksi kaikissa käyttöaiheissa	Vertailevat kliiniset tutkimukset kliinisesti merkityksellisten eroavuuksien poissulkemiseksi
Tutkimuksissa vertaillaan pääasiassa plaseboja tai nykyisiä hoitomuotoja käyttäen 'kovia' päätetapahtumia (esim. pitkän ajanjakson tulokset, kuolleisuus, rakenteelliset vauriot) sekä asianomaista potilaskantaa hyötyjen osoittamiseksi	Tutkimuksissa osoitetaan kliininen ekvivalenssi viitevalmisteen kanssa käyttäen herkkiä päätetapahtumia väestössä, jossa tuotteeseen liittyvät eroavuudet kliinisessä toiminnassa voidaan havaita
Myönteinen hyöty-riskisuhde osoitetaan pääasiassa turvallisuutta ja tehoa koskevilla tutkimuksilla kohdeväestössä	Myönteinen hyöty-riskisuhde osoitetaan osoittamalla biosimilariteetti (vertailtavuustutkimuksilla)

Kaikkiin lääkkeisiin sovelletaan samoja farmaseuttista laatua koskevia standardeja

Lääkkeitä, myös biosimilaareja, EU:ssa valmistavien yritysten on osoitettava laajalla tietomäärällä, että lääke valmistetaan hyväksytyjen standardien mukaisesti ja että se soveltuu tarkoitettuun kliniseen käyttöön (käytetään nimitystä 'farmaseuttinen laatu').

Farmaseuttisen laadun todistamista koskevissa tutkimuksissa on tuotettava yksityiskohtaista tietoa:

- ▶ rakenteellisesta karakterisoinnista ja muista fysikaaliskemiallisista ominaisuuksista
- ▶ puhtaudesta (valmistusprosessista peräisin olevien jäämien määrää on valvottava eivätkä jäämät saa ylittää hyväksyttäviä tasoja)
- ▶ biologisesta aktiivisuudesta
- ▶ apuaineista ja lähtöaineista
- ▶ vahvuudesta ja formulaatiosta
- ▶ valmistusprosessin valvonnasta (sen varmistamiseksi, että vaikuttava aine ja lopputuote ovat teknisten eritelmien hyväksytyissä rajoissa)
- ▶ vaikuttavan aineen ja lopputuotteen säilyvyydestä kestoaikana ennalta määritetyissä säilytysolosuhteissa

Vertailtavuustutkimukset: biosimilaarien kehittämisen kulmakivi

Biosimilaarien kehittäminen perustuu vahvasti vertailtavuustutkimuksiin biosimilaarisuuden osoittamiseksi viitevalmisteen kanssa. Tämä käsittää biosimilaarin ja viitevalmisteen kattavan rinnakkaisvertailun (kaavio 5).

Vertailtavuudella tarkoitetaan vaiheittaista prosessia, joka räätälöidään tuotekohtaisesti (kaavio 5). Laatua koskevasta alustavasta vertailtavuustutkimuksesta¹ (vaihe 1) saatua tietoa käytetään kehittämisen seuraavassa vaiheessa tarvittavien ei-kliinisten (vaihe 2) ja kliinisten (vaihe 3) tutkimusten² laajuuden ja tyyppin määrittämiseen. Tavoitteena on aina sulkea pois biosimilaarin ja viitevalmisteen eroavuudet kliinisessä suorituskäytössä.

Vertailukelpoisuus on sääntelyn tieteellisten perusteiden vakiintunut tieteellinen periaate: kattavissa laatua koskevissa vertailtavuustutkimuksissa osoitetaan, että fysikaaliskemialliset ominaisuudet ja biologinen aktiivisuus on hyvin samankaltaisia.

Biosimilaarin hyväksymistä tukevilla kliinisillä ja ei-kliinisillä vertailevilla tutkimuksilla suljetaan pois eroavuudet, joilla voisi olla vaikutusta lääkkeen turvallisuuteen ja tehoon.

Vaihe 1 Vertailevat laatututkimukset

In vitro tutkimuksissa vertaillaan proteiinirakennetta ja biologista toimintaa sellaisten herkkien menetelmien avulla, joissa havaitaan vähäisetkin kliinisesti merkitykselliset eroavuudet biosimilaarin ja viitevalmisteen välillä. Nämä tutkimukset ovat paljon herkempiä kuin tällaisia eroavuuksia toteavat kliiniset tutkimukset, koska tutkimuksiin osallistuvien ihmisten välillä on usein vaihtelevuutta. Eroavuuksia, joilla voi olla vaikutusta turvallisuuteen, tehoon tai immunogeenisuuteen, on tutkittava tarkemmin (esimerkiksi vertailevissa kliinisissä tai ei-kliinisissä tutkimuksissa, vaiheet 2 ja 3).

Vaihe 2 Vertailevat ei-kliiniset tutkimukset

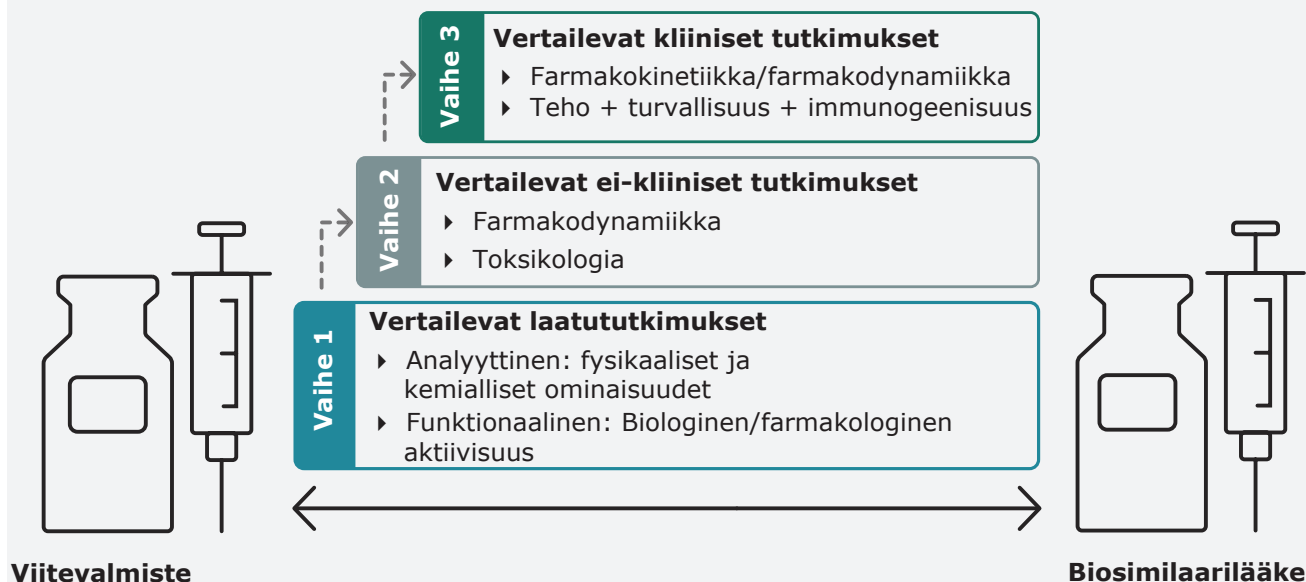
Näihin tutkimuksiin sisältyy farmakodynamiikan tutkiminen in vitro. Siinä tarkastellaan fysiologisten

kohteiden sitomista ja aktivoitumista (tai estymistä) ja välittömiä fysiologisia vaikutuksia soluihin. Farmakodynaamisia in vivo tutkimuksia (eläimillä) tehdään vain, jos soveltuvaa in vitro mallia ei ole. Toksikologisia in vivo tutkimuksia vaaditaan vain tietyissä tapauksissa, jos esimerkiksi biosimilaaria tuotetaan uudentyyppisillä soluilla tai organismeilla tai jos formulointiin liittyy uusia apuaineita, joita ei ole aiemmin käytetty.

Vaihe 3 Vertailevat kliiniset tutkimukset

Ihmisillä tehtävien tutkimusten tavoitteena ei ole osoittaa turvallisuutta ja tehoa potilaissa, koska nämä on jo osoitettu viitevalmisteen osalta. Kliiniset tutkimukset räätälöidään vahvistamaan biosimilaarisuus ja tarkastelemaan aiemmissa analyttisissä tai funktionaalisissa tutkimuksissa avoimeksi jääneitä kysymyksiä.

Kaavio 5. Biosimilaarin kehittäminen on vertailevaa ja etenee vaiheittain



Biosimilaarien hyväksyntä perustuu viitevalmisteen kliinisen käytön aikana saatuun olemassa olevaan tietoon turvallisuudesta ja tehosta, joten kliinisiä tietoja tarvitaan vähemmän.

Tieteelliseltä ja sääntelyn kannalta viitevalmisteen koko kliinisen kehittämisen ohjelmaa ei tarvitse toistaa. Tämä tarkoittaa sitä, että potilaisiin ja terveisiin vapaaehtoiisiin ei kohdisteta tarpeettomia kliinisiä tutkimuksia.

Vertailtavuus: tieteellinen periaate, jota sovelletaan rutiininomaisesti markkinoilla oleviin lääkkeisiin valmistuksessa tapahtuneiden muutosten jälkeen

Vertailtavuus ei ole uusi sääntelykäsite, vaan vakiintunut tieteellinen periaate, jota on sovellettu

bioteknologisessa lääkkeiden valmistuksessa^{3, 4, 5} kymmeniä vuosia. Biologisia lääkkeitä valmistavat yritykset todennäköisesti mukauttavat tai parantavat valmistusprosessia useita kertoja tuotteen markkinointikauden aikana (esimerkiksi lisäämällä tuotantoa). Ennen valmistusprosessin muutosta ja sen jälkeen tuotettujen erien vertaamisella varmistetaan yhdenmukaisuus, jotta muutoksia ei tapahdu turvallisuudessa tai tehossa.

Sääntelijöiden on aina hyväksyttävä valmistusprosessin muutokset. Biologisen lääkkeen valmistusprosessin muutoksen jälkeen tarvittavien vertailtavuustutkimusten laajuus perustuu lääkkeen laatuun, turvallisuuteen ja tehoon kohdistuviin odotettuihin vaikutuksiin. Useimmiten analyttiset ja funktionaaliset tiedot riittävät, eikä kliinisiä tutkimuksia turvallisuuden ja tehon osoittamiseksi tarvita (taulukko 5, skenaariot 1 ja 2). Kliinisiä tutkimuksia tarvitaan vain, jos vaikutuksia turvallisuuteen ja tehoon on odotettavissa (skenaario 3).

Taulukko 5. Bioteknologian avulla tuotetun lääkkeen valmistusprosessiin tehtävien muutosten jälkeen toteutettavat vertailtavuustutkimukset

Valmistusprosessin muutostyyppi	Odotetut vaikutukset	Tarvittavat vertailtavuustutkimukset
1. Vähäinen muutos (esimerkiksi herkemman testausmenetelmän lisääminen vaikuttavan aineen karakterisoimiseksi)	Ei vaikutusta lääkkeen farmaseuttiseen laatuun (ei vaikutusta tuotteen eritelmiin)	Rajalliset fysikaaliskemialliset tutkimukset erien vertailemiseksi ennen ja jälkeen muutoksen
2. Huomattava muutos (esimerkiksi vaikuttavan aineen tuotantoon käytettyyn solurakenteeseen)	Voi vaikuttaa tuotteen ominaispiirteisiin tai eritelmiin, mutta ei odotettuja vaikutuksia turvallisuuteen tai tehoon	Kattavat fysikaaliskemialliset ja funktionaaliset in vitro tutkimukset
3. Merkittävä muutos (esimerkiksi muutos lääkkeen formuloinnissa)	Voi vaikuttaa turvallisuuteen tai tehoon	Kattavat fysikaaliskemialliset ja funktionaaliset in vitro tutkimukset, joita täydennetään tarvittaessa ei-kliinisillä ja kliinisillä tutkimuksilla

Useimpien markkinoilla yleisessä käytössä olevien biologisten lääkkeiden valmistusprosessia on muutettu useita kertoja, ja muutoksista on useimmiten seurannut vähäisiä eroavuuksia alun perin hyväksyttyyn versioon tai hyväksyntää varten esitettyihin kliinisiin kokeisiin käytettyyn versioon.

Lainsäätäjillä on kokemusta siitä, etteivät tällaiset eroavuudet vaikuta lääkkeen laatuun, turvallisuuteen ja tehoon.

Vertailtavuustutkimuksilla vahvistetaan biosimilaarisuus ja kliininen suorituskyky

Biosimilaarin ja viitevalmisteen vertailuun sisältyy kattavat vertailtavuustutkimukset mahdollisten turvallisuuteen ja tehoon kohdistuvien vaikutusten arvioimiseksi. Samaa lähestymistapaa sovelletaan, kun bioteknologian avulla valmistetun lääkkeen valmistusprosessiin tehdään merkittäviä muutoksia (skenaario 3 taulukossa 5).

Biosimilaarien kliinisiin tutkimuksiin ei tarvitse sisällyttää kaikkia viitevalmisteele tehtyjä keskeisiä tutkimuksia turvallisuuden ja tehon osoittamiseksi ihmisillä.

Vertailevat kliiniset tutkimukset suunnitellaan erityisesti sulkemaan pois biosimilaarin ja viitevalmisteen väliset merkitykselliset eroavuudet turvallisuudessa tai tehossa sekä vahvistamaan biosimilaarisuus.

Vertailevien kliinisten tutkimusten suunnittelussa on otettava huomioon tiettyjä keskeisiä näkökohtia:

- ▶ Tavoitteena on sulkea pois mahdolliset tuotteeseen liittyvät eroavuudet, jotka voivat vaikuttaa farmakokinetikkaan, tehoon tai turvallisuuteen immunogeenisuus mukaan lukien.

- ▶ Farmakokineettiset tutkimukset olisi tehtävä homogeenisessa ja herkässä populaatiossa (terveet vapaaehtoiset tai potilaat) biosimilaarin ja sen viitevalmisteen välisten mahdollisten eroavuuksien havaitsemiseksi. Terveet vapaaehtoiset voidaan valita, jos he edustavat soveltuvinta populaatiota tällaisten eroavuuksien havaitsemiseksi ja jos lääkkeen toksisuudesta ei ole huolta.
- ▶ Farmakologisten vaikutusten vertaamiseksi olisi valittava herkkä päätetapahtuma, jonka avulla voidaan havaita tuotteen eroavuudet.
- ▶ Farmakodynaamista aktiivisuutta mittaavia päätetapahtumia voidaan käyttää, kun sellaisia on saatavilla ja kun niillä on merkitystä lääkkeen kliinisen vaikutuksen kannalta. Monissa tapauksissa nämä päätetapahtumat ovat herkempiä kuin kliiniset tulokset mahdollisten eroavuuksien havaitsemisessa biosimilaarin ja viitevalmisteen välillä. Farmakodynaamiset päätetapahtumat perustuvat usein laboratoriotesteihin. Esimerkkejä tällaisista päätetapahtumista ovat muun muassa seuraavat:
 - ▶ glukoosin infuusionopeus biosimilaari-insuliinien glukoosin clamp-tutkimuksessa (HbA1c:tä koskevien toimenpiteiden tai diabeteksen pitkäaikaisvaikutusten sijaan)
 - ▶ biosimilaarin granulosityttiryhmiä stimuloivan kasvutekijän absoluuttinen neutrofiililaskenta (vakavien infektioiden määrän sijaan)
 - ▶ biosimilaarin follikkeleita stimuloivan hormonin osalta koeputkihedelmöityksessä saatujen oosyyttien määrä (raskauksien tai elävänä syntyneiden sijaan)
- ▶ Jos soveltuvia farmakodynaamisia päätetapahtumia ei ole, tarvitaan tavallisesti kliinistä tehoa koskeva tutkimus, jossa verrataan biosimilaaria ja sen viitevalmistetta. Tutkimuksen olisi oltava riittävän voimakas, satunnaistettu, rinnakkaisryhmissä toteutettu, mieluiten kaksoissokkoutettu, ja siinä olisi käytettävä tehoa koskevia päätetapahtumia.

- ▶ Näiden päätetapahtumien olisi mieluiten mitattava lääkkeen farmakologista aktiivisuutta, ja potilaisiin ja sairauteen liittyvien tekijöiden vaikutuksen olisi oltava vähäisempi.
- ▶ Ensisijaisen tehoa koskevan päätetapahtuman osalta olisi valittava riittävät vastaavuusrajat. Nämä rajat vahvistetaan viitevalmisteen tunnetun tehon sekä kliinisen päättelyn perusteella. Vastaavuusrajat vahvistetaan erityisesti tutkimuksen kohteena olevan käyttöaiheen osalta ja valitun päätetapahtuman mukaisesti. Niiden olisi edustettava sellaista suurinta eroavuutta tehossa, jolla ei ole vaikutusta kliiniseen käytäntöön. Näiden rajojen sisällä eroavuudet hoidossa olisivat hyväksyttäviä, koska niillä ei ole kliinistä

merkitystä. Vastaavuusrajojen valintaa koskevat periaatteet eivät koske pelkästään biosimilaarien tutkimusta, niitä käytetään rutiininomaisesti kliinisissä tutkimuksissa hoitovaihtoehtoja verrattaessa tai verrattaessa samaa lääkettä ennen ja jälkeen sellaisten valmistusmuutosten, joilla voi olla kliinistä vaikutusta³.

- ▶ Kuten kaikkien kliinisten tutkimusten osalta, oikeudellisia vaatimuksia (esimerkiksi hyvää kliinistä tutkimustapaa) on noudatettava.

Hyväksynnän edellyttämien kliinisten tutkimusten laajuus riippuu useista tekijöistä, muun muassa taulukossa 6 esitetyistä.

Taulukko 6. Hyväksynnän edellyttämien kliinisten tutkimusten määrään ja tyyppiin vaikuttavia tekijöitä

Määräävä tekijä	Syy tietomäärän/-tyypin vaihteluun
Molekyylin kompleksisuus ja vertailtavuustiedot saatavilla	Yksinkertaisempien molekyylien osalta, joiden toiminta tunnetaan hyvin (esimerkiksi filgastiimi) ja joita koskevat laadukkaat vertailevat tiedot ovat vankkoja, voi riittää, että vertaillaan biosimilaarin ja viitevalmisteen vaikutusta farmakokineettisissä ja farmakodynaamisissa tutkimuksissa. Suurempien molekyylien (esimerkiksi monoklonaliset vasta-aineet) osalta edellytetään tavallisesti vertailtavuustutkimusta potilailla käyttäen perinteistä kliinisen tehon päätetapahtumaa, vaikka tarjolla olisi vankkaa laatua ja in vitro vertailudataa.
Tehon kanssa korreloivan farmakodynaamisen päätetapahtuman saatavuus	Perinteisiä kliinisen tehon päätetapahtumia ei yleensä tarvita, jos farmakodynaaminen päätetapahtuma korreloi kliinisen hyödyn kanssa.
Viitevalmisteen turvallisuuteen tai farmakologisiin luokkavaikutuksiin liittyvät huolet	Turvallisuutta koskevia tietoja kerätään koko kliinisen kehittämisohjelman ajan, myös farmakokineettisissä ja farmakodynaamisissa tutkimuksissa. Tavallisesti tietojen määrä riippuu viitevalmisteen osalta havaittujen turvallisuutta koskevien huolien tyypistä ja vakavuudesta. Periaatteessa biosimilaarilta voidaan odottaa yhtä usein farmakologiseen vaikutukseen liittyviä haittavaikutuksia kuin viitevalmisteelta, jos funktionaaliset, analyttiset, farmakokineettiset, farmakodynaamiset ja tehoa koskevat vertailtavuustiedot ovat vankkoja.

Määräävä tekijä	Syy tietomäärän/-tyypin vaihteluun
Immunogeenisuuspotentiaali	Ensimmäinen vaihe immunogeenisuuspotentiaalin arvioinnissa ovat analyttiset tutkimukset. Näiden täydentämiseksi edellytetään tavallisesti kliinistä tietoa immunogeenisuudesta. Eläinkokeiden merkitys ihmisten immuunivasteen ennakoimisessa on rajallinen.
Muihin käyttöaiheisiin ekstrapoloimisen mahdollisuus	Viitevalmisteen käyttöaiheet voidaan hyväksyä biosimilaarin osalta, jos erityistä kliinistä tietoa biosimilaarista ei ole ('käyttöaiheiden ekstrapolointi'). Tämä voidaan hyväksyä, jos kaikki vertailtavuustutkimuksista saatu tieteellinen näyttö osoittaa biosimilaarisuuden ja ekstrapoloitun käyttöaiheen erityisnäkökohtia voidaan tarkastella (esimerkiksi vaikutustapaa, mahdollisia turvallisuuteen tai immunogeenisuuteen liittyviä näkökohtia). Tietojen ekstrapolointia muihin käyttöaiheisiin on aina tuettava vankilla fysikaaliskemiallisilla ja in vitro tutkimuksilla kaikkien mahdollisten toimintamekanismien arvioimiseksi.

Immunogeenisuus

Biologisten lääkkeiden^{6, 7} immunogeenisuus tutkitaan aina. Tämä johtuu proteiinien ja muiden biologisten lääkkeiden luonnollisesta kyvystä aiheuttaa ei-toivottuja immuunivasteita, jotka voivat harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia (esimerkiksi anafylaktisen sokin tai viivästyneen yliherkkyyden) tai vähentää tehoa.

Biologisten lääkkeiden potentiaalista immunogeenisuutta koskevat tärkeimmät näkökohdat

Vaikka immunogeenisuus voi olla huolenaihe kaikkien biologisten lääkkeiden osalta, on otettava huomioon useita merkittäviä näkökohtia:

Immunogeenisuus ei itsessään ole turvallisuusepäily

Lisääntyneen immuunivasteen aiheuttamat vakavat reaktiot ovat hyvin harvinaisia, ja useimmiten biologiseen lääkkeeseen liittyvällä immuunivasteella ei ole kliinisiä seurauksia (esimerkiksi antilääkevasta-aineet voivat olla ohimeneviä).

Immuunivasteen luonteeseen vaikuttavat monet tekijät

Monet tuotteen ominaispiirteet voivat vaikuttaa immunogeenisuuteen (esimerkiksi proteiinin rakenteessa voi ilmetä muutoksia epäasianmukaisen varastoinnin tai kuljetuksen aikana tai proteiinit voivat muodostaa aggregaatteja), mutta myös hoitoon liittyvillä tekijöillä (esimerkiksi riski voi vaihdella ihon alle ja suonensisäisen annostelun tai jatkuvan ja

toistuvan annostelun välillä) ja potilaaseen – tai sairauteen – liittyvillä tekijöillä voi olla vaikutusta (esimerkiksi ikä, geneettinen tai immunitetin tila tai samanaikainen lääkitys).

Haitallinen immunogeenisuus on epätodennäköistä valmistusmuutosten tai lääkkeen vaihdon jälkeen

Monet biologiset lääkkeet on tarkoitettu kroonisten sairauksien pitkäaikaiseen hoitoon, joten potilas voi ajan myötä saada hieman toisistaan eroavia biologisia lääkkeitä.

Kokemus osoittaa, että haitalliset immuunivasteet ovat epätodennäköisiä biologisen lääkkeen valmistusprosessin muutosten jälkeen, koska vertailtavuustutkimuksissa on osoitettu, että uudella valmistusprosessilla valmistetut erät ovat yhtä laadukkaita eikä niissä ole immunogeenisuutta laukaisevia epäpuhtauksia tai aggregaatteja⁸.

Ei myöskään ole syytä olettaa, että vaihdettaessa hyvin samankaltaiseen biologiseen lääkkeeseen odotettavissa olisi haitallista immunogeenisuutta⁸.

Immunogeenisuutta seurataan aina markkinoille saattamisen jälkeen

Sääntelyviranomaiset seuraavat aina biologisten lääkkeiden immunogeenisuutta sen jälkeen kun ne on saatettu markkinoille. Tämä on erityisen tärkeää, jotta saadaan selville harvinaiset immuunivasteet, joita voidaan todeta vasta kun lääke on ollut pidempään käytössä suurella määrällä potilaita.

Biosimilaarin hyväksynnän edellyttämät immunogeenisuustiedot

Biologisilta lääkkeiltä edellytetään yleensä kliinisiä immunogeenisuustutkimuksia. Monoklonaalisten vasta-aineiden osalta niitä edellytetään aina, koska ei-toivotun immunogeenisuuden ilmaantumista, immuunivasteen piirteitä tai kliinisiä seurauksia on vaikeampi ennakoida. Tällaisissa tutkimuksissa tarkastellaan immuunivastetta

sekä lyhyellä ajanjaksolla (esimerkiksi infuusioon liittyvät reaktiot) että pitkällä ajanjaksolla (esimerkiksi kehittyvän immuunivasteen vuoksi viivästynyt vaste).

Hyväksynnän edellyttämiä immunogeenisuutta koskevia tietoja ovat biologisen lääkkeen vasta-aineiden esiintyminen, määrä ja persistenssi, neutralisaatiokokeet (koska neutraloivat vasta-aineet voivat vähentää lääkkeen tehoa), kliinisen vaikutuksen arviointi ja toimenpiteet mahdollisen immunogeenisuusriskin hallitsemiseksi (esimerkiksi immuunivälitteisten haittavaikutusten erityinen seuranta tai samanaikainen lääkitys infuusioreaktioiden lieventämiseksi).

Yleensä tarvittavien tietojen määrä ja tyyppi riippuvat useista tekijöistä, muun muassa:

- ▶ biologisen lääkkeen tyyppistä ja sen käyttötarkoituksesta
- ▶ tuotteen ominaisuuksista: valtaosa immunogeenisuustutkimuksista koskee sitä, miten eroavuudet tuotteen tasolla voivat vaikuttaa immuunivasteeseen. Tutkimuksissa tarkastellaan muutoksia proteiinin rakenteessa tai sen vähäistä vaihtelua (mikroheterogeenisyys) tai sitä, miten formuloinnista tai pakkaamisesta seuraavat tekijät voivat aiheuttaa proteiiniaggregaatiota.
- ▶ aiemmat tiedot immunogeenisuudesta: heikon immunogeenisuusprofiilin biologisten lääkkeiden (esimerkiksi filgrastiimi) osalta potilailta testataan tavallisesti vasta-aineita säännöllisesti kliinisen tutkimuksen alussa ja lopussa, seuranta-aika on lyhyempi ja rutiininomaiset lääketurvatoimenpiteet toteutetaan potentiaalisen riskin hallitsemiseksi. Tapauksissa, joissa on havaittu kliinisesti merkittäviä immunogeenisia vasteita (esimerkiksi epoetiinit), immunogeenisuustestejä tehdään tiheämmin, potilaiden tehostettu kliininen seuranta-aika on pidempi ja erityisiä tutkimuksia markkinoille saattamisen jälkeen voidaan edellyttää.

Ekstrapolointi

Jos biosimilaari on huomattavan samankaltainen viitevalmisteen kanssa ja sen turvallisuus ja teho ovat vertailukelpoisia yhden terapeuttisen käyttöaiheen osalta, turvallisuutta ja tehoa koskevat tiedot voidaan ekstrapoloida muihin käyttöaiheisiin, joihin viitevalmiste on hyväksytty. Tämä tarkoittaa, että tiettyjen käyttöaiheiden osalta biosimilaareilta ei edellytetä lainkaan tutkimuksia tai niitä edellytetään vähemmän. Tietojen ekstrapoloinnin tueksi muihin käyttöaiheisiin on aina esitettävä vankoista vertailtavuustutkimuksista saatu tieteellinen näyttö (laatu, ei-kliininen ja kliininen).

Ekstrapolointi on vakiintunut tieteellinen periaate, jota on käytetty useita vuosia⁹, esimerkiksi kun biologisen lääkkeen, jonka osalta on hyväksytty useita käyttöaiheita, valmistusprosessiin tehdään merkittäviä muutoksia (esimerkiksi uusi valmistuspaikka tai kehitetään uusia koostumuksia). Näiden muutosten potentiaalinen vaikutus biologisen lääkkeen kliiniseen suorituskyykyyn arvioidaan huolellisesti vertailtavuustutkimuksissa (pääasiassa laatua koskevissa ja in vitro tutkimuksissa). Jos kliinisiä tutkimuksia tarvitaan, ne toteutetaan yhden merkityksellisen käyttöaiheen osalta ja ekstrapolointi näiden tietojen perusteella muihin käyttöaiheisiin on tavallisesti mahdollista.

Ekstrapolointi ei ole uusi käsite, vaan vakiintunut tieteellinen periaate, jota käytetään rutiininomaisesti, kun useita käyttöaiheita varten hyväksyttyihin biologisiin lääkkeisiin tehdään muutoksia niiden valmistusprosessin osalta.

Useimmissa tapauksissa sääntelijät hyväksyvät valmistusprosessin muutokset vertailtavuustutkimusten perusteella eikä kliinisiä tutkimuksia tarvitse toistaa kaikkien käyttöaiheiden osalta.

Ekstrapoloinnin kriteerit

Joitakin merkittäviä seikkoja on otettava huomioon ennen kuin biosimilaarin käyttöaihe voidaan hyväksyä ekstrapoloitujen turvallisuutta ja tehoa koskevien tietojen perusteella. Näitä seikkoja ovat:

Vaikutusmekanismi

Vaikuttavan aineen vaikutusmekanismin olisi välityttävä saman reseptorin kautta sekä alkuperäisessä että ekstrapoloidussa käyttöaiheessa.

Jos vaikuttavan aineen vaikutustapa on monimutkainen ja siihen liittyy useita reseptoreita tai sitoutumispaikkoja (kuten monoklonaalisilla vasta-aineilla usein), voi olla vaikeaa osoittaa kunkin reseptorin tai sitoutumispaikan osuutta kuhunkin käyttöaiheeseen. Tällaisessa tapauksessa edellytetään (ei-kliinisiä tai kliinisiä) lisätutkimuksia sen osoittamiseksi, että biosimilaari ja viitevalmiste käyttäytyvät vastaavalla tavalla ekstrapoloidussa käyttöaiheessa.

Relevantti tutkimuspopulaatio

Kattavissa vertailtavuustutkimuksissa on osoitettava, että biosimilaari on huomattavan samankaltainen kuin viitevalmiste (turvallisuutta, tehoa ja immunogeenisuutta koskevilla tiedoilla) keskeisessä käyttöaiheessa populaatiossa, jossa voidaan havaita potentiaalisia eroavuuksia kliinisessä suorituskyykyssä.

Ekstrapolointi erilaisissa kliinisissä järjestelmissä

Tiettyä käyttöaihetta (esimerkiksi nivelreumaa) koskevia tietoja ei välttämättä voida suoraan soveltaa toiseen hoitoalaan (esimerkiksi onkologiaan) kuuluvaan käyttöaiheeseen turvallisuuden ja tehon osalta, koska vaikutustapa, annostus tai farmakokinetiikka voivat poiketa toisistaan. Tällaisessa tapauksessa voidaan tarvita lisätutkimuksia.

Turvallisuutta koskevien tietojen ekstrapolointi

Turvallisuutta koskevat tiedot voidaan ekstrapoloida vasta kun biosimilaarin osalta on osoitettu vastaava turvallisuusprofiili yhdessä käyttöaiheessa. Jos vertailtavuus on osoitettu rakenteellisella, toiminnallisella, farmakokineettisellä ja farmakodynaamisella tasolla ja teho on vastaava, biosimilaarin farmakologisen vaikutuksen haittavaikutusten voidaan olettaa olevan samat ja esiintyvän yhtä tiheästi.

Immunogeenisuutta koskevien tietojen ekstrapolointi

Immunogeenisuutta koskevia tietoja ei voida ekstrapoloida automaattisesti, koska ekstrapolointi on aina perusteltava. Tämä johtuu siitä, että immunogeenisuuteen vaikuttavat useammat kuin tuotteeseen liittyvät ominaisuudet.

On otettava huomioon myös potilaaseen (ikä, immuניתetin tila), sairauteen (yhteisesiintyminen, samanaikaiset hoidot) tai hoitoon liittyvät tekijät (antoreitti, altistumisen kesto).

Tehoa ja turvallisuutta koskevien tietojen ekstrapoloinnin tieteellisiä perusteita tukee yli kymmenen vuoden kokemus biosimilaarien turvallisesta ja tehokkaasta käytöstä EU:ssa.

Ekstrapolointia tukevat myös lainsäätäjien laajat kokemukset biologisten lääkkeiden valmistusprosessin muutosten rutiinomaisesta arvioinnista, jossa useimmiten ei tarvitse toistaa kliinisiä tutkimuksia kaikkien käyttöaiheiden osalta.

Lääkkeiden määrääjät voivat määrätä biologisia lääkkeitä (myös biosimilaareja) luottavaisesti kaikissa hyväksytyissä käyttöaiheissa, koska kaikki lääkkeen hyväksytyt käyttöaiheet on hyväksytty tieteellisen näytön perusteella.

Biosimilaarien turvallisuus

Yleisiä huomioita biosimilaarien turvallisuudesta

EU:ssa on hyväksytty jatkuvasti kasvava määrä biosimilaareja sen jälkeen kun ensimmäinen biosimilaari otettiin kliniseen käyttöön vuonna 2006, ja niiden käyttö on ollut turvallista.

Luonteeltaan immunologisia reaktioita lukuun ottamatta lääkkeiden useimmat haittavaikutukset voidaan ennustaa farmakologisen vaikutusten perusteella ja niitä esiintyy sekä viitevalmisteiden että biosimilaarien käytössä (esimerkiksi epoetiinin aiheuttama korkea hemoglobiini). EU:ssa tähän mennessä hyväksytyistä [50 biosimilaarista](#) yhtään ei ole vedetty kokonaan tai väliaikaisesti pois markkinoilta turvallisuuteen tai tehoon liittyvistä syistä.

Viimeisten 10 vuoden aikana EU:n turvallisuusepäilyjen seurantajärjestelmässä ei ole havaittu yhtään merkittävää eroa biosimilaarilääkkeiden ja niiden viitevalmisteiden haittavaikutusten luonteessa, vakavuudessa tai yleisyydessä.

Kaikkia biologisia lääkkeitä, myös biosimilaareja koskeva lääkevalvonta

Vankka säätelykehys potilasturvallisuuden suojaamiseksi

EU:ssa on vakiintunut kaikkien lääkkeiden, myös kaikkien biologisten lääkkeiden haittavaikutuksia koskeva seuranta-, raportointi-, arviointi- ja ennaltaehkäisyjärjestelmä. Viranomaiset arvioivat jatkuvasti kaikkien lääkkeiden hyöty-riskisuhdetta ja toteuttavat tarvittavia säätelytoimia (esimerkiksi ottavat käyttöön uusia varoituksia tuotetiedoissa tai rajoittavat käyttöä) kansanterveyden turvaamiseksi.

Kaikkiin biologisiin lääkkeisiin sovelletaan samaa lääkevalvontaa

Biosimilaarien lääkevalvonnassa noudatetaan samoja vaatimuksia kuin kaikkien biologisten lääkkeiden lääkevalvonnassa¹⁰. Pelkästään biosimilaareja koskevia erityisvaatimuksia ei ole.

Riskinhallintasuunnitelma on aina käytössä

Myyntilupaa EU:ssa hakevien yritysten on esitettävä jokaisen uuden lääkkeen, myös biologisten lääkkeiden osalta riskinhallintasuunnitelma. Kunkin tuotteen räätälöityyn riskinhallintasuunnitelmaan sisältyy lääketurvatoimintasuunnitelma ja riskinminimointitoimenpiteet lääkkeen merkittävien riskien havaitsemiseksi, karakterisoinniseksi ja minimoimiseksi. Biosimilaarin riskinhallintasuunnitelma perustuu viitevalmisteesta saatuihin tietoihin ja kokemukseen.

Kaikkien EU:ssa hyväksytyjen lääkkeiden osalta erityisen riskin hallinta voi edellyttää tuotetietojen käyttöolosuhteiden lisäksi lisätoimenpiteitä (esimerkiksi ohje-esitteitä, varoituskortteja tai potilasrekisterien muodostamista). Kun viitevalmisteeseen sovelletaan lisätoimenpiteitä (esimerkiksi ohjeita), samaa on harkittava biosimilaarin osalta.

Turvallisuutta koskevat tutkimukset markkinoille saattamisen jälkeen

Markkinoille saattamisen jälkeen toteutettavat tutkimukset mahdollistavat tunnettujen riskien seurannan sekä lääkkeiden harvinaisten haittavaikutusten havaitsemisen, joita ilmenee vasta kun suurta määrää potilaita on hoidettu pitkän ajanjakson ajan. Tämän vuoksi lainsäätäjät voivat hyväksyntähetkellä velvoittaa yrityksen toteuttamaan turvallisuutta koskevia tutkimuksia myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Tämä velvoittaa yritykset myös rekisteröimään tutkimuksen julkiseen EU PAS rekisteriin: http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml.

Kriteerit päätettäessä siitä, tarvitaanko myyntiluvan jälkeisiä turvallisuutta koskevia tutkimuksia, ovat samat kaikille lääkkeille, myös biosimilaareille ja niiden viitevalmisteille. Jos myyntiluvan myöntämisen jälkeistä turvallisuutta koskevaa tutkimusta edellytetään viitevalmisteelta, sitä tavallisesti vaaditaan myös biosimilaarilta.

Lääkkeiden aiheuttamien haittavaikutusten kerääminen ja määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittaminen

Biosimilaareja markkinoille tuovien yritysten on kerättävä kaikki raportit epäilyistä haittavaikutuksista ja toimitettava määräaikaisten turvallisuuskatsaukset viranomaisille kuten kaikkien muidenkin lääkkeiden osalta. Sääntelyviranomaiset tarkistavat raportit havaitakseen viitteitä mahdollisista ei-toivotuista vaikutuksista. Jos tällaista viitettä epäillään, Euroopan lääkeviraston tieteelliset komiteat arvioivat epäilyn ja määräävät mahdollisista toimenpiteistä.

Lisäseuranta ja musta kolmio

Kaikkia uusi lääkkeitä seurataan tarkkaan sen jälkeen kun ne on saatettu markkinoille. Biologisiin lääkkeisiin, jotka on hyväksytty 1. tammikuuta 2011 jälkeen, sovelletaan niin kutsuttua 'lisäseurantaa' ja ne sisällytetään luetteloon lisäseurannassa olevista lääkkeistä. Luettelo sisältää EU:ssa hyväksytyt lääkkeet, joita sääntelyviranomaiset seuraavat erityisen tarkkaan, esimerkiksi koska niiden vaikuttava aine on uusi markkinoilla tai sen pitkäaikaisesta käytöstä on vain rajallista tietoa. Tässä tapauksessa niitä seurataan erityisen tarkkaan myyntiluvan myöntämistä seuraavina ensimmäisinä vuosina.



Lisäseurannassa olevat lääkkeet merkitään mustalla kolmiolla. Se merkitään valmisteyhteenvedoon ja pakkausselosteeseen, joihin lisätään myös maininta:

'Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta.'

Lisäseurannalla kehoitetaan terveydenhuollon ammattilaisia ja potilaita raportoimaan uusien lääkkeiden haittavaikutuksia koskevista epäilyistä. Näin lääkettä koskevia tietoja voidaan saada ja analysoida nopeasti kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen lisäksi. Jos biologinen lääke (tai biosimilaari) on merkitty mustalla kolmiolla, tämä ei välttämättä tarkoita, että siihen liittyisi turvallisuusepäilyjä.

Pitkäaikaisten tai pitkän latenssiajan haittavaikutusten seuranta

Biologisten lääkkeiden pitkäaikaisten tai pitkän latenssiajan haittavaikutusten turvallisuusseurannassa noudatetaan samoja periaatteita kuin pienimolekyylisten lääkkeiden osalta. Biologisten lääkkeiden pitkäaikaisten haittavaikutusten havaitseminen ja karakterisointi voivat kuitenkin olla vaikeaa pelkästään ilmoitusten perusteella. Tämän vuoksi tietyissä tapauksissa voidaan edellyttää lisää lääkevalvontaa (kuten potilasrekistereitä).

Jäljitettävyyden merkitys: biologisten lääkkeiden kaupanimen ja eränumeron perusteella tapahtuvan tunnistamisen merkitys

Kaikkien biologisten lääkkeiden turvallisuusseurannan osalta tärkeä vaatimus on, että tuotteet ja erät on voitava jäljittää klinisen käytön aikana kaikilla toimitusketjun tasoilla¹⁰. Tämä kattaa ajan siitä kun valmistaja saattaa tuotteen markkinoille koko jakeluketjun pituudelta aina siihen saakka, kun lääke annetaan potilaalle.

EU:n lainsäädännön mukaan jokaisella lääkkeellä on oltava keksitty nimi (kauppanimi tai tuotemerkki) sekä vaikuttavan aineen nimi (eli yhteisen kansainvälisen nimestön mukainen nimi, INN-nimi, jonka antaa WHO).

Biologisten lääkkeiden tunnistamiseksi ja jäljittämiseksi EU:ssa lääkkeet on merkittävä kauppanimellä ja eränumerolla, ja tämä on erityisen tärkeää tapauksissa, joissa markkinoilla on useampi kuin yksi lääke samalla INN-nimellä. Tällä varmistetaan, että lääke voidaan tunnistaa asianmukaisesti, jos tuotekohtaisia turvallisuusepäilyjä (tai immunogeenisuutta koskevia epäilyjä) ilmenee, EU:n lääkkeiden haittavaikutuksista raportoinnin vaatimusten mukaisesti.

Terveysthuollon ammattilaisilla on keskeinen asema lääkkeen turvallisuusprofiilin määrittämisessä kliinisen käytön aikana. Biologiset lääkkeet hyväksytään hyväksyttävän turvallisuusprofiilin perusteella ja niitä olisi käytettävä valmisteyhteenvedon ja

pakkausselosteen suositusten mukaisesti. Jos biologisella lääkkeellä havaitaan haittavaikutus, tervetysthuollon ammattilaisten olisi raportoitava siitä ja ilmoitettava huolellisesti lääkkeen kauppanimi ja eränumero. On tärkeää, että tervetysthuollon ammattilaiset raportoivat kaikista biosimilaarin haittavaikutusepäilyistä, vaikka haittavaikutus mainittaisiinkin viitevalmisteen valmisteyhteenvedossa.

Biologisen lääkkeen kauppanimi, INN-nimi ja eränumero löytyvät tuotteen pakkauksesta. Valmisteyhteenvedoon on sisällytetty huomautus, jossa tervetysthuollon ammattilaisia muistutetaan tarpeesta merkitä tarkkaan lääkkeen kauppanimi ja eränumero potilastietoihin.

Miten tervetysthuollon ammattilaiset voivat auttaa parantamaan biologisia lääkkeitä koskevaa lääketurvatoimintaa:

- ▶ *On tärkeää, että tervetysthuollon ammattilaiset merkitsevät ylös lääkkeen kauppanimen ja eränumeron kaikilla tasolla, myös toimittamisen ja potilaalle antamisen yhteydessä.*
- ▶ *Lääkkeiden määrääjien olisi merkittävä lääkemääräykseen lääkkeen kauppanimi.*
- ▶ *Tapauksissa, joissa tuotetta toimitetaan paikallisesta apteekista, biologisen lääkkeen kauppanimi ja eränumero olisi ilmoitettava potilaalle.*
- ▶ *Jos potilaan biologinen lääke vaihdetaan toiseen, jossa on sama vaikuttava aine, on tärkeää merkitä ylös molempien lääkkeiden kauppanimi ja eränumero.*
- ▶ *Tervetysthuollon ammattilaiset saavat ohjeita haittavaikutuksista raportointiin kansallisilta lääketalan sääntelyviranomaisilta.*
- ▶ *Tervetysthuollon ammattilaisten olisi varmistettava, että kauppanimi ja eränumero raportoidaan, jos epäillään haittavaikutusta, paikallisten käytäntöjen ja kansallisen lainsäädännön mukaisesti.*

Biosimilaarien määräämisohjeisiin sisältyvät tiedot ja Euroopan lääkeviraston arviointiraportit

Määräämistiedot: valmisteyhtenveto

EU:n valmisteyhtenvetoon sisältyvät tiedot ja suositukset, jotta terveydenhuollon ammattilaiset voivat määrätä lääkettä ja neuvoa potilaita sen käytössä.

Valmisteyhtenvedon kohdassa 5.1 (farmakodynamiikka) lääke esitetään biosimilaariksi seuraavalla sanamuodolla:

[Kauppanimi] on biosimilaari lääke. Lisätietoja biosimilaareista lääkkeistä on Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla osoitteessa <http://www.ema.europa.eu>.

EU:ssa biosimilaarin valmisteyhtenveto yhdenmukaistetaan viitevalmisteen valmisteyhtenvedon kanssa. Biosimilaarin valmisteyhtenvedossa mainitaan vaikuttavan aineen nimi (INN-nimi), mutta ei viitevalmisteen kauppanimeä. Biosimilaaria koskevat tutkimustiedot ja viitevalmisteen kauppanimi ovat saatavilla lääkeviraston arviointiraportissa, joka on saatavilla lääkeviraston verkkosivuilla.

Biosimilaari voidaan hyväksyä joitakin tai kaikkia viitevalmisteen käyttöaiheita varten, koska yritys voi valita, ettei se hae hyväksyntää kaikille viitevalmisteen käyttöaiheille. Terveydenhuollon ammattilaisten olisi tarkistettava, että biosimilaari on hyväksytty tarkoitettua käyttöaihetta varten.

Kun yritys ei hae hyväksyntää kaikille viitevalmisteen käyttöaiheille, muiden käyttöaiheiden tehoa koskevia tietoja ei sisällytetä biosimilaarin valmisteyhtenvetoon, mutta turvallisuustiedot sisällytetään.

Biosimilaarisuutta koskevat tiedot: julkaistaan arviointiraporteissa

Euroopan lääkevirasto julkaisee jokaisesta hyväksytystä lääkkeestä, myös biosimilaareista, joukon asiakirjoja, joka tunnetaan nimellä eurooppalainen julkinen arviointikertomus (EPAR-yhtenveto). EU:n tuotetietojen (valmisteyhtenveto, pakkausmerkinnät ja pakkausseloste) lisäksi EPAR-yhtenveto sisältää arviointikertomukset lääkkeen tieteellisestä arvioinnista sen hyväksymishetkellä ja merkittävien muutosten yhteydessä (esimerkiksi kun lisätään uusi käyttöaihe).

Yksityiskohtaiset tiedot kunkin biosimilaarin kehittämisestä ja biosimilariteetin osoittamiseksi toteutetuista tutkimuksista esitetään niiden arviointikertomuksissa. Nämä sisältävät tietoa analyttisestä ja funktionaalisesta vertailtavuudesta, farmakokinetiikasta, kliinisestä vertailtavuudesta ja immunogeenisuudesta. Tarvittaessa arviointikertomukseen sisältyy myös tietojen ekstrapoloinnin tieteelliset perustelut.

Huhtikuuhun 2017 mennessä Euroopan lääkevirasto on [hyväksynyt yli 50 biosimilaaria](#) käytettäväksi EU:ssa. Niiden arviointikertomuksia voi tarkastella lääkeviraston verkkosivustolla kunkin lääkkeen omalla sivulla välilehdellä 'arviointihistoria'.



Biosimilaarien saatavuuden vaikutukset

Yritykset voivat tuoda markkinoille hyväksyttyjä biosimilaareja, kun viitevalmisteen markkinointia koskeva suoja-aika (yleensä 10 vuotta) päättyy. Biosimilaarien odotetaan yleisesti tulevan markkinoille viitevalmistetta halvempaan hintaan. Tämän vuoksi niiden odotetaan tulevan halvemmiksi EU:n terveydenhuoltojärjestelmille. Tämä johtuu osittain räätälöidystä kehittämisohjelmasta, joka perustuu viitevalmisteen saatuun tieteelliseen tietoon ja jossa voidaan välttää ei-kliinisten ja kliinisten tutkimusten tarpeeton toistaminen. Se voi olla myös markkinoilla lisääntyneen kilpailun ansiota.

Viimeisten kymmenen vuoden ajalta saatu kokemus¹¹ osoittaa, että biosimilaarien kilpailusta voi seurata etuja EU:n terveydenhuoltojärjestelmille, koska useamman hoitovaihtoehdon saatavuuden odotetaan parantavan sitä, että potilaat saavat todistetusti farmaseuttisesti laadukkaita biologisia lääkkeitä.

Vaihtokelpoisuus, vaihtaminen ja substituutio Euroopan lääkeviraston ja jäsenvaltioiden vastuualat

Määritelmät

Terveydenhuollon ammattilaisten on tärkeää tuntea biosimilaareja ja viitevalmisteita koskevaa EU:n terminologiaa vaihtokelpoisuuden ja substituution osalta.

Vaihtokelpoisuudella tarkoitetaan mahdollisuutta vaihtaa lääke toiseen lääkkeeseen, jolla odotetaan olevan sama kliininen vaikutus. Tämä voi tarkoittaa viitevalmisteen vaihtamista biosimilaariin (tai päinvastoin) tai biosimilaarin vaihtamista toiseen biosimilaariin. Vaihtaminen voi tapahtua:

- ▶ **vaihtamalla**, jolloin lääkkeen määrääjä päättää vaihtaa lääkkeen toiseen lääkkeeseen, jolla on sama käyttöaihe.
- ▶ (automaattisella) **substituutiolla**, jossa lääke vaihdetaan apteekin tasolla toiseen lääkkeeseen kuulematta lääkkeen määrääjää.

Euroopan lääkeviraston ja jäsenvaltioiden vastuualat

Kun Euroopan lääkevirasto toteuttaa biosimilaarin tieteellisen arvioinnin, arviointi ei sisällä suosituksia siitä, onko biosimilaari vaihtokelpoinen viitevalmisteen kanssa eli voidaanko viitevalmiste vaihtaa biosimilaariin tai korvata sillä.

Päätös biosimilaarin ja viitevalmisteen välisestä vaihtokelpoisuudesta ja substituutiosta tehdään kansallisella tasolla. Euroopan lääkeviraston tieteellisten komiteoiden toteuttamasta tieteellisestä arvioinnista on saatavilla tietoa lääkeviraston verkkosivustolta, ja sitä voidaan käyttää päätöksenteon tukena.

Lääkkeiden määräämiskäytännöt ja ohjeet lääkkeiden määrääjille kuuluvat jäsenvaltioiden vastuualaan. Niillä on käytössään tarvittavat lainsäädäntökehykset ja ne antavat toimivaltaansa kuuluvia säännöksiä, ohjeita ja neuvoja. Kuten kaikkien lääkkeiden osalta lääkkeiden määrääjän olisi valittava lääke huolellisesti sitä määrätessään ja otettava huomioon potilaan esitiedot.

Tietoa lääkkeiden määräämisestä tai vaihtokelpoisuudesta voi olla saatavilla kunkin jäsenvaltion kansalliselta toimivaltaiselta viranomaiselta (luettelo saatavilla [Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla](#)).

Lääkkeen mahdolliseen vaihtamiseen olisi liityttävä se, että lääkkeen määrääjä kuulee potilasta ja ottaa huomioon jäsenvaltiossa mahdollisesti sovellettavan biologisten lääkkeiden määräämistä ja käyttöä koskevan politiikan.



Potilaille viestiminen biosimilaareista

Jos potilailla on kysyttävää siitä, onko tietty biologinen lääke biosimilaari, terveydenhuollon ammattilainen saa tiedon valmisteyhteenvedon kohdasta 5.1. Pakkausselosteessa, jossa esitetään potilaille keskeiset lääkkeen asianmukaista käyttöä koskevat suositukset, ei mainita biosimilaarisuutta, koska se liittyy vain lääkkeen kehittämistapaan eikä lääkkeen käyttöön.

Jos potilaat kliinisessä ympäristössä (esimerkiksi sairaalassa) haluavat tietoa biosimilaareista, he voivat pyytää terveydenhuollon ammattilaisilta pakkausselostetta. He voivat myös ladata tiedot [Euroopan lääkeviraston verkkosivustolta](#).

Jos potilailla on kysyttävää siitä, mikä on biosimilaari ja miten sen turvallisuus ja teho varmistetaan, he voivat tutustua potilasystävällisellä tavalla laadittuun kysymyksiä ja vastauksia -asiakirjaan¹², joka on saatavilla [Euroopan komission verkkosivustolla](#).

Kun Euroopan lääkevirasto hyväksyy uuden lääkkeen, se myös julkaisee suurelle yleisölle suunnatun julkisen arviointikertomuksen, jossa selitetään, miksi lääke on hyväksytty EU:ssa. Nämä yhteenvedot ('EPAR-yhteenvedot') ovat saatavilla kunkin lääkkeen omalla sivulla Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla kysymyksiä ja vastauksia -asiakirjan muodossa kaikilla EU:n virallisilla kielillä. Biosimilaarien EPAR-yhteenvedoja voi tarkastella hakemalla lääkkeen nimellä Euroopan lääkeviraston etusivulla. [Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla](#) on saatavilla myös kaikkien biosimilaarien EPAR-yhteenvedojen luettelo.

Myös monet kansalliset sääntelyviranomaiset tarjoavat tietoa biosimilaareista paikallisella kielellä.



EU:n panos biosimilaareja koskevaan sääntelyyn maailmassa

EU:n biosimilaarien sääntely on muovannut biosimilaarien kehittämistä maailmanlaajuisesti vahvistamalla biosimilaarien kehittämisen keskeiset periaatteet muilta maailman hyvin säännellyiltä alueilta.

Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston biosimilaarien hyväksyntään soveltamat vaatimukset perustuvat samoihin tieteellisiin perusteisiin kuin EU:ssa, vaikka tietyt tietovaatimukset voivat poiketa toisistaan näillä kahdella alueella erilaisen lainsäädäntökehyksen vuoksi. Australian TGA:n kaltaiset muut kansainväliset sääntelijät soveltavat suoraan EU:n lainsäädännössä esitettyjä periaatteita biosimilaarien kehittämiseen ja hyväksyntään.

Maailman terveysjärjestö (WHO) on kehittänyt omat biosimilaareja ('vastaavia bioterapeuttisia tuotteita') ja biosimilaarien monoklonaalisia vasta-aineita koskevat suuntaviivansa, joilla pyritään ohjaamaan sääntelyviranomaisia kaikkialla maailmassa. WHO:n suuntaviivoihin sisältyy useita Euroopan lääkeviraston ja sen tieteellisten komiteoiden EU:n suuntaviivoissa noudattamia tieteellisiä periaatteita, koska EU:n asiantuntijat ovat osallistuneet aktiivisesti WHO:n suuntaviivojen valmisteluun.

Euroopan lääkevirasto jatkaa edelleen biosimilaareista EU:ssa saatujen laajojen kokemusten jakamista maailman muiden sääntelijöiden kanssa ja osallistuu useisiin kansainvälisiin foorumeihin, kuten Kansainväliseen farmaseuttisten sääntelijöiden foorumiin.

Lähdeluettelo

1. Euroopan lääkevirasto: Similar biological medicinal products (overarching guideline). CHMP/437/04 Rev. 1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf. Luettu 6. maaliskuuta 2017.
2. Euroopan lääkevirasto: Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC50018029.pdf. Luettu 6. maaliskuuta 2017.
3. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, ym. Biosimilars: what clinicians should know. Blood 2012;120(26):5111-7.
4. Euroopan lääkevirasto: ICH Q5E Biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process: comparability of biotechnological/biological products. CPMP/ICH/5721/03. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002805.pdf. Luettu 6. maaliskuuta 2017.
5. Euroopan lääkevirasto: Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003935.pdf. Luettu 6. maaliskuuta 2017.
6. Euroopan lääkevirasto: Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf. Luettu 6. maaliskuuta 2017.
7. Euroopan lääkevirasto: Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in-vivo clinical use. EMA/CHMP/BMWP/86289/2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf. Luettu 6. maaliskuuta 2017.
8. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, ym. Interchangeability of biosimilars: a European perspective. BioDrugs 2017;31:83-91.
9. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, ym. Biosimilars: the science of extrapolation. Blood 2014;124(22):3191-6.
10. Euroopan lääkevirasto: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products. EMA/168402/2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.pdf. Luettu 14. maaliskuuta 2017.
11. IMS Health, The impact of biosimilar competition, June 2016. http://ec.europa.eu/growth/content/impact-biosimilar-competition-price-volume-and-market-share-updated-version-2016-0_en. Luettu 10. huhtikuuta 2017.
12. Euroopan komissio: What I need to know about biosimilar medicines. Information for patients. 2016. http://ec.europa.eu/growth/content/commission-publishes-qa-biosimilar-medicines-patients-0_en Luettu 6. maaliskuuta 2017.

ADA	antilääkevasta-aine
ADR	lääkkeen haittavaikutus
BMWP	biosimilaarityöryhmä (Euroopan lääkeviraston EU:n biosimilaariasiantuntijoista koostuva työryhmä)
CHMP	ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea (Euroopan lääkeviraston tieteellinen komitea, joka koostuu myyntilupahakemuksia tarkastelevista ja myyntiluvan myöntämistä suosittelevista EU:n asiantuntijoista)
DNA	deoksiribonukleiinihappo
EMA	Euroopan lääkevirasto
EPAR-yhteenveto	eurooppalainen julkinen arviointilausunto
EU PAS rekisteri	EU:n myyntiluvan myöntämisen jälkeen toteutettavia tutkimuksia koskeva rekisteri
FDA	Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (Yhdysvaltojen lääkintäviranomaisen)
GMP	Hyvä tuotantotapa
INN	yhteisen kansainvälisen nimityksen mukainen nimi (international non-proprietary name)
PASS	Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus
PD	Farmakodynamiikka
PK	Farmakokinetiikka
PRAC	Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (Euroopan lääkeviraston lääkkeiden turvallisuuden EU:n asiantuntijoista koostuva tieteellinen komitea)
PSUR	Määräaikainen turvallisuuskatsaus
RMP	Riskinhallintasuunnitelma
SBP	Vastaava bioterapeuttinen tuote (WHO:n käyttämä termi biosimilaareista)
SmPC	Valmisteyhteenveto (EU:n lääkemääräystä koskevat tiedot)
TGA	Therapeutic Goods Administration (Australian lääkevalvontaviranomainen)
WHO	Maailman terveysjärjestö

Antilääkevasta-aine	Kehon immuunijärjestelmän tuottamia vaikuttavan aineen (varsinkin suurten molekyylien, kuten proteiinien) vasta-aineita. Antilääkevasta-aineet voivat aiheuttaa tehon menetyksen tai immuunivasteen.
Bioekvivalenssi	Kun kahdesta lääkkeestä vapautuu kehoon samaa vaikuttavaa ainetta samaan tahtiin ja sama määrä samanlaisissa olosuhteissa.
Biosimilariteetti	Biologisen lääkkeen suuri samankaltaisuus biologisen viitevalmisteen kanssa kemiallisen rakenteen, biologisen aktiivisuuden sekä tehon, turvallisuuden ja immunogeenisuusprofiilin osalta, osoitetaan pääasiassa kattavissa vertailtavuustutkimuksissa.
Bioteknologia	Teknologia, jossa käytetään biologisia järjestelmiä, eläviä organismeja tai niiden osia (kuten geenejä tai entsyymejä) tietyn tuotteen valmistamisessa. Bioteknologian avulla tuotettu lääke valmistetaan usein sisällyttämällä soluihin geenejä, jotta ne tuottavat toivottua proteiinia.
Ekstrapolointi	Tehoa ja turvallisuutta koskevien tietojen laajentaminen siitä käyttöaiheesta, jonka osalta biosimilaaria on tutkittu kliinisesti, muihin viitevalmisteelle hyväksyttyihin käyttöaiheisiin.
Farmakodynaamiset tutkimukset	Lääkkeen kehoon kohdistuvien biokemiallisten ja fysiologisten vaikutusten, myös vaikutusmekanismin, tutkiminen.
Farmakokineettiset tutkimukset	Sen tutkiminen, mitä lääkkeelle tapahtuu kehossa, myös imeytyminen, jakautuminen, metaboloituminen ja erittyminen.
Glykosylaatio	Proteiinin muokkaaminen sen tuotannon jälkeen lisäämällä siihen hiilihydraatteja (sokeri). Lisättyjen sokerien määrästä ja tyypistä riippuen biologinen aktiivisuus voi muuttua.
INN-nimi	Yhteisen kansainvälisen nimistön mukainen nimi, geneerinen nimi. WHO ylläpitää INN-nimistä luetteloa, joka tunnustetaan maailmanlaajuisesti ja on julkista omaisuutta.
Keskitetty menettely	Lääkkeiden hyväksyntämenettely, joka käsittää keskitetyn hakemuksen, keskitetyn arvioinnin ja, hyväksyttyjen hakemusten osalta, keskitetyn myyntiluvan, joka on voimassa kaikkialla Euroopan unionissa. Menettely on pakollinen tietäntyyppisten lääkkeiden osalta, muun muassa kaikkien biotekniikan avulla kehitettyjen ja tiettyä sairautta, kuten syöpää, hermoston rappeutumisairauksia ja autoimmuunisairauksia varten, kehitettyjen lääkkeiden.
Lääketurvatoiminta	Toiminta, jolla pyritään havaitsemaan ja arvioimaan haittavaikutuksia ja muita lääkkeiden vaikutuksia käytössä.

* Tässä asiakirjassa ja sanastossa esitetyt määritelmät ovat kuvauksia, eivät lakisääteisiä määritelmiä.

Lääkkeen haittavaikutus	Lääkkeen käytön aiheuttama ei-toivottu lääketieteellinen tapahtuma. Epäiltyjä haittavaikutuksia ovat ne, joita on ilmoitettu viranomaisille, mutta jotka eivät välttämättä ole lääkkeen aiheuttamia.
Määräaikainen turvallisuuskatsaus	Raportti, joka lääkkeitä EU:ssa myyvän yrityksen on toimitettava säännöllisesti (esimerkiksi kuuden kuukauden välein) viranomaisille. Sisältää uudet raportit epäillyistä haittavaikutuksista.
Mikroheterogeenisuus	Biologisten aineiden vähäinen molekyylien vaihtelevuus luonnollisen biologisen vaihtelevuuden ja tuotantotapojen vähäisten muutosten vuoksi.
Substituutio	Käytäntö, jossa lääke korvataan apteekin tasolla toiseen vastaavaan ja vaihtokelpoiseen lääkkeeseen kuulematta lääkkeen määrääjää.
Translaation jälkeinen muokkaus	Proteiinin muokkaaminen sen tuotannon jälkeen. Käsittää molekyylien tai fosfaattien tai hiilihydraattien kaltaisten ryhmien liittämisen.
Vaatimukset	Tärkeiden laatustandardien hyväksyttävät rajat, joissa vaikuttavan aineen tai valmiin lääkkeen on pysyttävä.
Vaihtaminen	Lääkkeen määrääjä päättää vaihtaa lääkkeen toiseen lääkkeeseen, jolla on sama käyttöaihe.
Vaihtokelpoisuus	Vaihtokelpoisuudella tarkoitetaan mahdollisuutta vaihtaa lääke toiseen lääkkeeseen, jolla odotetaan olevan sama kliininen vaikutus.
Vertailtavuus	Biosimilaarin rinnakkainen vertailu viitevalmisteen kanssa merkittävien eroavuuksien sulkemiseksi pois niiden rakenteessa ja toiminnassa. Tätä tieteellistä periaatetta sovelletaan rutiininomaisesti, kun biotekniikan avulla kehitetyn lääkkeen valmistusprosessiin tehdään muutoksia, sen varmistamiseksi, että muutokset eivät vaikuta turvallisuuteen ja tehoon.
Viitevalmiste	EU:ssa hyväksytty biologinen lääke, jonka biosimilaaria kehittävä yritys on valinnut viitevalmisteeksi laadun, turvallisuuden ja tehon vertailemiseksi.
Yhdistelmä-DNA- tekniikka	Tekniikka, jossa yhdistetään DNA-pätkiä, joita ei esiinny luonnossa, esimerkiksi lisätään geeni hoidossa tarvittavan proteiinin tuottamiseksi.

**Euroopan lääkevirasto**

Domenico Scarlattilaan 6
1083 HS Amsterdam
The Netherlands

Address for visits and deliveries:
Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Puhelin +31 (0)88 781 6000

Lähetä kysymys www.ema.europa.eu/contact

www.ema.europa.eu