

Laajennettu tiivistelmä perustuu julkaisuun:

Tolonen H, Kurki P, Airaksinen M, Hämeen-Anttila K, Ruokoniemi P. *Biologisten lääkkeiden lääkevaihto apteekeissa – Näkemyksiä mahdollisesta lääkevaihdesta ja siihen liittyvistä lääkitysturvallisuustekijöistä. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 5/2019. 49 s. ISBN 978-952-7299-03-6.*

Biologisten lääkkeiden lääkevaihto apteekeissa

– Näkemyksiä mahdollisesta lääkevaihdesta ja siihen liittyvistä lääkitysturvallisuustekijöistä

Lääkkeiden kokonaisymyynti on kasvanut Suomessa 2010-luvulla. Vuonna 2017 kokonaisymyynti oli lähes 3,1 miljardia euroa. Tukkuhinnoilla mitattuna kymmenen euromääräisesti myydyimmän lääkeaineen joukossa oli kahdeksan biologista lääkettä. Useimmille näistä on olemassa kopioita, niin sanottuja biosimilaareja, jotka on osoitettu laadun, tehon ja turvallisuuden osalta vertailukelpoiksi alkuperäislääkkeidensä kanssa. Biosimilaarien käyttöönotto synnyttää biologisten valmisteiden välistä hintakilpailua, millä on merkittäviä kansantaloudellisia vaikutuksia.

Miksi tämä selvitys tehtiin?

Pääministeri Juha Sipilän hallitusohjelman (2015–2019) mukaisesti Suomessa toteutettiin rationaalisen lääkehoidon toimeenpano-ohjelma, jonka yhtenä tavoitteena oli biosimilaarien käyttöönoton edistäminen. Biosimilaarien käyttöönotto avohoidossa on kuitenkin ollut vähäistä. Toimeenpano-ohjelmassa todettiin, että tähänastinen informaatio-ohjaus ja samanaikaisesti toteutetut säädös- ja muutokset eivät ole olleet riittäviä biosimilaarien käyttöönoton edistämiseksi.

Vuoden 2017 alusta voimaantulleen asetuksen myötä suomalaisilla lää-

käreillä on ollut uusi, edullisemmän vertailukelpoisen ja vaihtoehtoisen biologisen lääkkeen määräämisvelvoite. Fimean toteuttaman tuoreen tutkimuksen mukaan vaikuttaa kuitenkin siltä, että lääkärit eivät koe nykyisiä säädöksiä riittävän velvoittavina (Sarnola ym. 2019). Lisäksi biologisen alkuperäislääkkeen ja biosimilaarin välinen liian pieneksi tulkittu hintaero vähentää lääkäreiden halukkuutta biosimilaarien määräämiseen.

Biologisten valmisteiden vaihtokelpoisuuden edellytyksenä oleva biologinen samanarvoisuus osoitetaan biosimilaarille ja sen alkuperäisvalmisteelle jo osana biosimilaarikehitystä. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea onkin linjannut, että biosimilaarit ovat vaihtokelpoisia ja hoidollisesti samanarvoisia terveydenhuollon ammattilaisen (lääkärin) avulla ja valvonnassa. Apteekissa tapahtuvaa lääkevaihtoa ei ole vielä sovellettu Suomessa avohoidon biologisiin lääkkeisiin muutoin kuin rinnakaistuotujen ja rinnakkaisjäljennösten valmistajien osalta.

Tämän selvityksen tavoitteena oli kartoittaa näkemyksiä avohoidossa käytettävien biologisten lääkevalmisteiden mahdollisesta lääkevaihdesta apteekeissa erityisesti lääkitysturvallisuuden varmistamisen näkökulmasta.

Aineisto ja menetelmä

Suomalaisten lääkealan toimijoiden ja potilasjärjestöjen näkemyksiä avohoidossa käytettävien biologisten lääkkeiden lääkevaihtoon selvitetiin teemahaastattelussa syksyllä 2018 (yhteensä 32 yksilö-, pari- tai ryhmähaastattelua, joihin osallistui 62 henkilöä). Seuraavien toimijoiden näkökulmat katsottiin tutkimuksen kannalta tärkeiksi: apteekit, lääkkeen määrääjät, sairaanhoitajat, potilas/asiakas/lääkkeen käyttäjä, lääketeollisuus, lääketukkuilike, viranomaiset ja sairaala-apteekit. Analyysissä aineistosta tunnistettiin tekijät, jotka täytyi ottaa huomioon, mikäli biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihtoa apteekeissa harkittaisiin.

Tulokset ja pohdinta

Kriittisimminkin lääkevaihdon mahdollisuuteen suhtautuvat haastateltavat näkivät vaihdossa paljon riskejä, joita ei pystyittäisi kohtuullisesti pienentämään millään toimenpiteillä. Osa haastateltavista katsoi, että biosimilaareista ei ole vielä riittävästi kokemusta, joten lääkevaihto ei tässä vaiheessa olisi ajankohtainen, mutta se voisi olla mahdollista joidenkin vuosien kuluttua. Osa haastateltavista piti suomalaista apteekkijärjestelmää sopivana myös biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihdon toteuttami-

seen. Erityisesti arvostettiin apteekkien koulutettua farmaseuttista henkilökuntaa.

Suurimpana hyötynä biologisten lääkkeiden lääkevaihdosta nähtiin biologisten lääkkeiden lääkevaihdon aikaansaamat lääkesäästöt yhteiskunnalle (**Taulukko 1**). Lisäksi käyttämällä edullisempia biologisia lääkkeitä voitaisiin mahdollistaa biologinen hoito suuremmalle potilasjoukolle.

Taloudellisten hyötyjen lisäksi haastatteluissa tunnistettiin myös lääkeshoidon sujuvuuteen liittyviä etuja.

Haastatteluissa tunnistettiin useita biologisten lääkkeiden lääkevaihtoon liittyviä riskejä (**Taulukko 2**). Riski lääkeshoidon keskeytymiseen eri syistä nähtiin merkittävänä ja mahdollisena pidettiin myös päällekkäistä lääkitystä. Haastateltujen mukaan biologisiin lääkkeisiin liittyvien oheismate-

riaalien erot voisivat myös aiheuttaa hämmennystä potilaassa. Myös valmisteiden jäljitettävyyteen liittyvät mahdolliset ongelmat nostettiin esiin.

Tulosten pohdinta viranomaisnäkökulmasta: Biologisten lääkkeiden mahdollinen lääkevaihto ei tuo mitään välitöntä taloudellista hyötyä potilaalle, joka saa jo biologista lääkeshoitoa. Biologiset lääkevalmisteet ovat Suomessa pääsääntöisesti erityiskorvattavia ja/tai hyvin kalliita, minkä vuoksi biologisten lääkevalmisteiden ostot korvataan pitkälti potilaille sairausvakuutuksesta. Mahdollisuus säästää yhteiskunnan lääkemennoissa on kuitenkin ilmeinen, mikä edelleen mahdollistaa uusien, yleensä kalliiden alkuperäislääkkeiden käyttöönnoton.

Taulukko 1. Haastatteluissa esille nostettuja etuja, joita biologisten lääkkeiden mahdolliseen lääkevaihtoon liittyy tai voi liittyä.

Lääkevaihdon hyöty ja hyödyn kuvaus

Lääkesäästöt

	Yhteiskunta säästää lääkekustannuksissa.
--	--

Hoito on mahdollista useammalle

	Hintojen aleneminen voi parantaa potilaiden halukkuutta ja mahdollisuuksia käyttää itse pistettäviä biologisia valmisteita.
	Uusia potilaita voidaan saada lääkeshoidon piiriin.
	Potilaalla voidaan aloittaa biologinen hoito aikaisemmin.
	Uusia lääkeshoitoja voidaan ottaa käyttöön säästyvillä rahoilla.

Lääkeshoidon sujuvuus

	Potilaat voivat saada kolmen kuukauden annoksen lääkkeitä kerralla, jos valmisteen hinta laskee riittävästi.
	Hoito voi sujuvasti jatkua toisella valmisteella, jos potilaan käyttämän valmisteen korvattavuus muuttuu.
	Hoito voi sujuvasti jatkua toisella valmisteella, jos potilaan käyttämää valmistetta ei ole saatavilla.
	Lääkevaihto voisi parantaa välitöntä saatavuutta, jos apteekit tietäisivät, mitä valmistetta toimitetaan.
	Hintojen aleneminen voi lisätä apteekin halukkuutta pitää valmisteita varastossa.

Taulukko 2. Haastatteluissa tunnistettuja lääkitysturvallisuusriskejä, jotka voivat liittyä biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihtoon, ja haastatteluissa esille tulleita keinoja, joilla riskejä voidaan pienentää.

Riskin kuvaus	Esimerkki	Riskin pienentäminen
Potilaan lääkehoito keskeytyy hetkellisesti tai pysyvästi		
Potilas ei luota uuteen lääkevalmisteeseen	<ul style="list-style-type: none"> Vaihto tulee yllätyksenä apteekissa. Potilas saa ristiriitaista viestiä vaihdosta eri terveydenhuollon ammattilaisilta. Potilas on saanut merkittävän hyödyn alkuperäisvalmisteesta eikä halua vaihtaa. 	<ul style="list-style-type: none"> Yhtenäinen, myönteinen suhtautuminen vaihtoon terveydenhuollossa ja eri apteekkeissa Vaihtoa ennakoiva keskustelu potilaan kanssa lääkärin ja hoitajan toimesta Terveydenhuollon ammattihenkilöiden lisäkouluttaminen biosimilaareista
Potilas kokee vaihdon seurauksena häiritseviä vaikutuksia	<ul style="list-style-type: none"> Reaktiot valmisteessa olevaan apuaineeseen Nosebo-vaikutus Laajamittaisessa vaihdossa voi tulla ilmi ongelmia, joita ei ole havaittu aikaisemmin 	<ul style="list-style-type: none"> Yhtenäinen, myönteinen suhtautuminen vaihtoon terveydenhuollossa ja eri apteekkeissa Potilas tietää, minne ottaa yhteyttä ongelmatilanteissa Vaihtoja vältetään uuden lääkehoidon aloitusvaiheessa Seurataan potilaiden lääkehoidon onnistumista Lääkevalmisteiden jälkivalvonta
Huoli lääkkeen tehon menettämisestä	<ul style="list-style-type: none"> Lääkevasta-aineiden muodostuminen nopeutuu vaihdon seurauksena 	<ul style="list-style-type: none"> Seurataan potilaita Määritellään biologisille lääkevalmisteille vaihtoväli, joka olisi pidempi kuin geneerisessä substituuotiossa
Potilas ei osaa tai pysty käyttämään annostelulaitetta oikein	<ul style="list-style-type: none"> Potilas kokee, että uusi laite tuntuu vaikealta käyttää Laite ei sovellu potilaalle (kädet, näkökyky) Annos menee hukkaan 	<ul style="list-style-type: none"> Lääkeneuvonta, pistosopetus Määritellään biologisille lääkevalmisteille vaihtoväli, joka olisi pidempi kuin geneerisessä substituuotiossa Laitteiden vaihtokelpoisuuden arviointi viranomaisprosessissa Lääkärin tekemä vaihtokielto tarvittaessa Laitteen käytön osaamisen varmistaminen jokaisella apteekkikäynnillä
Lääkevalmistetta ei ole saatavilla	<ul style="list-style-type: none"> Apteekissa ei ole valmistetta varastossa Valmistetta ei ole Suomessa 	<ul style="list-style-type: none"> Biologisten lääkevalmisteiden toimittaminen apteekista erillisellä ajanvarauksella Biologisten lääkkeiden velvoitevarastointi Lääkevaihdon toteuttaminen siten, että lääkeyritykset voivat ennakoita markkinoita (vrt. valittavan vaihtovälin pituus)

Potilas käyttää kahta lääkettä päällekkäin

Samantyyppiset / erilaiset pakkaukset ja nimet	<ul style="list-style-type: none"> Vaikeat vaikuttavan aineen nimet Toisistaan poikkeavat kaupanimet Vakiintunut kaupanimi 	<ul style="list-style-type: none"> Lääkevaihto merkitään uuteen pakkaukseen lääkevaihtotarralla Lääkeneuvonta apteekissa Mallilaitteiden hyödyntäminen lääkeneuvonnassa (visuaalisuus)
Potilas ei ymmärrä, että vaihto on tehty	<ul style="list-style-type: none"> Monilääkityt potilaat, vanhuksent, potilaan heikentynyt kognitio 	<ul style="list-style-type: none"> Lääkärin tekemä vaihtokielto tarvittaessa Apteekin lääkeneuvontatilanteessa varmistetaan, että potilas / lääkkeen antaja ymmärtää vaihdon Uutta valmistetta ei toimiteta liian aikaisin, jolloin potilaalla ei ole kotona kahta päällekkäistä lääkettä saatavilla.
Potilaalla on kaksi reseptiä samasta vaikuttavasta aineesta	<ul style="list-style-type: none"> Potilaalla resepti alkuperäisvalmisteesta ja toinen resepti biosimilaarista 	<ul style="list-style-type: none"> Apteekissa vanhan reseptin mitätöinti toimitusvaiheessa

Taulukko 2 jatkuu

Riskin kuvaus	Esimerkki	Riskin pienentäminen
---------------	-----------	----------------------

Potilas hämääntyy saamastaan tukimateriaalista

Potilaan saamista kirjallisissa materiaaleissa voi olla eroja	<ul style="list-style-type: none"> Eri valmisteiden materiaalia kertyy potilaalle 	<ul style="list-style-type: none"> Geneerinen, harmonisoitu riskinminimointimateriaali
Lisämateriaalien saatavuus voi vaihdella valmisteittain	<ul style="list-style-type: none"> Lääkeyritys toimittaa valmistekohtaista lisämateriaalia, kuten internet-sivut, säilytys- ja kuljetuslaatikot 	<ul style="list-style-type: none"> Haastatteluissa ei ehdotettu riskin pienentämisen keinoja

Käytettyä valmistetta ei voida jäljittää ongelmatilanteissa

Jos potilas saa haittoja valmisteesta, valmistetta ei voida jäljittää	<ul style="list-style-type: none"> Lääkärillä ei ole tiedossa mitä valmistetta ja mitä erää potilas on käyttänyt Vakiintunut kaupan nimi 	<ul style="list-style-type: none"> Toimitetun lääkevalmisteen kaupan nimen tarkistaminen Reseptikeskuksesta Tietojärjestelmien kehittäminen siten, että toimitetun valmisteen eränumero kirjautuu myös Kantaan* Lääkevarmennusjärjestelmän käyttöönotto (toimitetun erän kirjaamisen automatisointi)
Biologisen lääkevalmisteen haittavaikutukset tulevat viiveellä	<ul style="list-style-type: none"> Ei voida selvittää mistä valmisteesta haitta on tullut 	<ul style="list-style-type: none"> Määritellään biologisille lääkevalmisteille vaihtoväli, joka olisi pitempi kuin geneerisessä substituutiassa Lääkevaihdon toteuttaminen potilailla, joilla hoito on tasapainossa

Potilas ei saa vaihtoon liittyvää neuvontaa apteekista

Puolesta-asioijat	<ul style="list-style-type: none"> Lääkkeen voi hakea apteekista potilaan puolesta esim. omainen 	<ul style="list-style-type: none"> Kirjallinen materiaali Lääkärin tekemä vaihtokielto
Uudet tavat toimittaa lääkettä	<ul style="list-style-type: none"> Potilas voi hakea lääkkeensä ”smart boxista” silloin kuin hänelle sopii 	<ul style="list-style-type: none"> Haastatteluissa ei ehdotettu riskin pienentämisen keinoja

Potilas ei pääse terveydenhuoltoon ongelmatilanteissa

Lääkevaihto lisää potilaiden yhteydenottoja terveydenhuoltoon	<ul style="list-style-type: none"> Vaihto voi aiheuttaa potilaassa huolta ja tarpeen keskustella vaihdosta terveydenhuollossa Potilas ottaa yhteyttä lääkäriin saadakseen vaihtokiellon 	<ul style="list-style-type: none"> Varmistetaan potilaan luottamus uuteen valmisteeseen Lääkeneuvonta
---	---	---

*Katso: www.kanta.fi

Tulosten pohdinta viranomaisnäkökulmasta: Monet haastatteluissa esille tulleet kommentit viittaavat siihen, että objektiivinen informaatio biologisten alkuperäislääkkeiden ja biosimilaarien vertailukelpoisuudesta ei ole tavoittanut kaikkia lääkealan toimijoita riittävän hyvin. Tähän viittaavat esimerkiksi kommentit laajamittaiseen lääkevaihtoon

liittyvistä, toistaiseksi tuntemattomista turvallisuushuolista ja lääkevasta-aineiden muodostumisen nopeutumisesta.

Biosimilaareista on yli kymmenen vuoden käyttökokemus. Kertavaihdosta alkuperäislääkkeen ja sen biosimilaarin välillä on myös runsaasti kokemusta ja julkaistua tietoa.

Vaihto alkuperäislääkkeistä biosimilaariin ei näissä tutkimuksissa ole lisännyt immunogeenisyyttä. Toistuvista vaihtoista informaatiota on sen sijaan vielä vähän, mutta saatavilla oleva tutkimustieto ei anna aiheita huoleen. Lisäksi vasta-ainemäärityksiä voidaan käyttää lääkevaihdon jälkeen hoidon seurantaan samalla tavalla kuin ennen vaihtoa.

Biologisten lääkevalmisteiden mahdollisten haittavaikutusten ilmaantuvuuden farmakologinen aikaprofiili ja vaihdon aiheuttama kuormitus potilaalle ja apteekkeille on syytä huomioida mahdollisen lääkevaihdon toteuttamista arvioitaessa. Tähän voidaan vaikuttaa määrittelemällä biologisten lääkkeiden vaihtoväli pidemmäksi kuin geneerisillä valmisteilla. Tällöin esimerkiksi mahdollisten haittavaikutusten yhdistäminen ne potentiaalisesti aiheuttaneeseen valmisteeseen olisi käytännössä helpompaa.

Lähtökohta on, että lääkevaihto alkuperäislääkkeestä sen biosimilaariin tai toisin päin tehdään vain silloin, kun potilas on alkuperäisellä lääkehoidolla saavuttanut tyydyttävän hoitovasteen. Näin vältytään siltä, että minkä tahansa lääkehoidon aloitusvaiheessa potilaan helposti kokemat oireet tulkittaisiin virheellisesti lääkevaihdoista johtuviksi. Biosimilaari on nimittäin yhtä hyvä ja yhtä huono kuin vastaava alkuperäislääke.

Lääkeinformaatio

Geneerisestä substituutiosta saatavilla olevan tutkimustiedon perusteella potilaiden informointi sekä eri lähteistä saadun lääkeinformaation yhtenäisyyden varmistaminen on erittäin tärkeää, mikäli biologisten valmisteiden lääkevaihtoa harkitaan.

Biologisilla lääkkeillä on usein potilaalle ja/tai terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua viranomaisen vaatimaa riskienminimointimateriaalia, jonka tarkoituksena on edistää lääkkeen turvallista käyttöä. Uudet viranomaisohjeistot vaativat, että biosimilaarien riskinminimointimateriaalit ovat mahdollisimman samankaltaisia alkuperäisvalmisteiden vastaavien kanssa. Lisäksi materiaalin tulee olla mahdollisimman geneeristä, eikä materiaalissa sallita kaupallisia elementtejä. Käytössä on kuitenkin edelleen myös vanhojen ohjeistojen perusteella hyväksytyjä materiaaleja, jotka voivat olla toisistaan poikkeavia ja viitata vahvasti myös valmisteen kaupanimeen. Materiaalien päivitysten myötä alkuperäisvalmisteiden ja biosimilaarien materiaalit tulevat kuitenkin jatkossa harmonisoitumaan myös ulkoasultaan, mikä vähentänee erityisesti potilaiden hämmennystä lääkevaihtotilanteissa. EU-laajuinen tahtotila riskinminimointimateriaalien harmonisoinniksi on siis mahdollisen lääkevaihdon näkökulmasta lääkitysturvallisuutta edistävä tekijä.

Antolaitteet

Antolaitteiden käytettävyys testataan osana myyntilupaantähtäävää tuotekehitystä ja antolaitteen käyttöön soveltuvuus arvioidaan viranomaisten toimesta myyntilupavaiheessa. Toistaiseksi alkuperäislääkkeen ja sen biosimilaarin antolaitteiden toiminnallista samankaltaisuutta ei silti arvioida osana biosimilaarin myyntilupaprosessia, minkä vuoksi

kliinisesti merkitykselliset ja/tai käyttökokemukseen liittyvät erot niiden toiminnassa ovat mahdollisia.

Kliinisesti merkitykselliset annosvaihtelut ovat lääkevaihdoissa mahdollisia, jos potilas ei saa riittävää opastusta uuden antolaitteen käyttöön. Useimmilla biologisilla lääkkeillä on kuitenkin loiva annosvaste, jolloin tilapäisten, pienten annosvaihteluiden kliininen merkitys jää pieneksi. Insuliinihoidossa terapeutinen leveys on kapea, minkä vuoksi sen pienetkin annosvaihtelut ovat kliinisesti merkityksellisiä. Insuliinihoidossa potilaan hoitovastetta seurataan kuitenkin jatkuvasti verensokerimittauksin. Alkuperäislääkkeen ja biosimilaarin annostelulaitteen mahdolliset, lääkitysturvallisuuden kannalta merkittävät erot tulisi silti ottaa huomioon tuotteen vaihtokelpoisuutta arvioitaessa.

Suomessa voimassaolevan lääkelain (395/1987; 57 b §) mukaisesti lääkkeen määrääjä voi lääketieteellisellä tai hoidollisella syyllä kieltää lääkevaihdon toteutumisen erillisellä reseptimerkinnällä. Tämä vastaava harkinta olisi lääkkeen määrääjälle mahdollinen myös biologisten valmisteiden lääkevaihdon toteutuessa esimerkiksi tilanteissa, joissa potilaalla on tunnistettu apuaineherkkyys. Biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihdoissa lääkkeen määräjän arvio sisältää myös näkemyksen potilaan kyvystä vaihtaa antolaitetta turvallisesti.

Lääkevaihdon yhteydessä potilaan tulee tarvittaessa saada apteekissa opastusta antolaitteen käytössä. Puolesta-asiointi tai lääkkeiden uudet toimittamistavat heikentävät kuitenkin apteekin farmaseuttisen henkilökunnan mahdollisuuksia tarkistaa, osaako potilas käyttää lääkehoitonsa antolaitetta oikein. Tämä lääkeneuvonnan haaste liittyy jo nykyiseen toimintamalliin, mutta sen merkitys voi korostua mahdollisessa biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihdoissa.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkkeiden toimittamisen yhteydessä apteekin on jo nyt varmistettava, että asiakkaalle toimitetun biologisen lääkkeen eränumero on selvitettävissä viiden vuoden ajan lääkkeen toimittamisesta. Helmikuussa 2019 on EU-alueella otettu lisäksi käyttöön lääkepakkauskohtainen yksilöllinen tunnistus, mikä parantaa ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden jäljitettävyttä.

Yleisesti ottaen biosimilaarien ja alkuperäislääkkeiden jäljitettävyys on hyvä valmistetasolla, eikä biosimilaarien erän jäljitettävyys ole sen vaikeampaa kuin alkuperäislääkkeen. Lääkäri näkee halutessaan apteekista toimitetun valmisteen kaupanimen kansallisesta, sähköisestä reseptikeskuksesta.

Muut huolet

Haastatteluissa tuotiin esille myös muita haasteita, jotka liittyvät jo nykyiseen lääkevaihtoon (geneerinen substituutio), eivätkä ne siten olisi spesifisiä biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihdoille. Tällaisia olivat esimerkiksi huoli päällekkäisten lääkkeiden käytöstä ja terveydenhuollon resurssipulasta lääkevaihtoon liittyvissä ongelmatilanteissa.

Biologisen lääkevalmisteen soveltuvuuteen lääkevaihtoon vaikuttaa haastateltavien mukaan vaikuttavan aineen ominaisuudet, lääkevalmisteen koostumus ja laatu, käyttötarkoitus ja -tapa sekä antolaitteen erityispiirteet (**Taulukko 3**).

Lyhyen vaihtovälin koettiin heikentävän lääkitysturvallisuutta. Erityisesti

uuden antolaitteen opetteleminen, ongelmat valmiste- ja eräkohtaisessa seurannassa ja jäljitettävyydessä, potilaalle kertyvät valmistekohtaiset materiaalit sekä valmisteen farmakologiaan liittyvät ominaisuudet koettiin haastatteluissa tiheän vaihtovälin riskeiksi. Haastatteluissa nostettiin toisaalta esiin, että jos vaihtoväli on liian pitkä, voi koko lääkevaihdon idea

kärsiä, kun valmisteiden välille ei synny riittävää kilpailua.

Haastateltavien näkemyksissä tuli esille mahdollisuus aloittaa potilaan lääkehoito biosimilaarilla joko siten, että lääkäri määräisi biologisen lääkevalmisteen vaikuttavan aineen perusteella (geneerinen määrääminen) tai että lääkärin määräämä valmiste

Taulukko 3. Haastatteluissa esille tuotuja näkemyksiä biologisen lääkevalmisteen ominaisuuksista, jotka tulisi ottaa huomioon arvioitaessa valmisteen soveltuvuutta lääkevaihtoon sekä viranomaisen huomioita.

Ominaisuuden kuvaus	Viranomaisen huomioita haastatteluissa esiin nostettuihin ominaisuuksiin
Molekyylin koon ja monimutkaisuuden kasvaessa lääkeaine soveltuu huonommin vaihtoon	Biosimilaarin ja alkuperäislääkkeen ominaisuuksien samankaltaisuus varmistetaan jo myyntilupaprosessissa.
Lääkeaineen kapea terapeuttinen leveys voi johtaa mahdollisissa annosteluvirheissä vakaviin seurauksiin	Niillä myyntiluvallisilla biologisilla lääkkeillä, joilla on biosimilaareja saatavilla / tulossa saataville, on pääsääntöisesti laaja terapeuttinen leveys (esim. infliksimabi) tai niiden vaste on lääkkeen käyttäjän mitattavissa (esim. insuliinit). Kliinisesti merkittävän annosteluvirheen mahdollisuus tulisi kuitenkin aina arvioida päätettäessä valmisteen vaihtokelpoisuudesta.
Mahdollinen vaihtoihin liittyvä immunogeenisyys.	Biologisen lääkevalmisteen ja sen biosimilaarin immunogeenisyyden samankaltaisuus varmistetaan jo myyntilupaprosessissa. Toistaiseksi ei ole todettu lisääntyneitä immunologisia haittoja vaihtojen yhteydessä.
Valmisteen sisältämät apuaineet	Apuaineiden soveltuvuus kliiniseen käyttöön arvioidaan myyntilupaprosessissa. Vaihtokelpoisten valmisteiden apuaineiden välillä voi kuitenkin käytännössä olla eroavaisuuksia vastaavasti kuin geneerisen substituution piirissä jo nykyisin olevien valmisteiden välillä. Mikäli potilaalla olisi tiedossa jokin valmisteen apuaineisiin liittyvä herkkyys, tulisi hoitavan lääkärin kieltää lääkevaihto lääketieteellisin syin.
Valmisteen sisältämät proteiinit	Myyntilupaprosessissa varmistetaan, että biosimilaarin sisältämä vaikuttava aine (proteiini) on hyvin samankaltainen kuin alkuperäislääkkeen vaikuttava aine.
Biosimilaarien laatu yleisesti	Arvioidaan myyntilupaprosessissa. Samat laadulliset kriteerit koskevat kaikkia biologisia lääkkeitä, mukaan lukien alkuperäislääkkeet ja niiden biosimilaarit.
Erien välinen vaihtelu	Kaikkien biologisten lääkkeiden eri valmistuserien välillä voi ilmetä jonkinasteista luontaista vaihtelua rakenteen monimutkaisuudesta ja tuotantotavasta johtuen.
Valmisteet, joita annostellaan usein soveltuvat paremmin lääkevaihtoon, sillä lääkkeen käyttäjä rutinoituu helpoimmin	Lääkkeen käyttäjän rutinoitumisen roolista biologisten lääkkeiden lääkevaihdon turvallisessa toteuttamisessa ei ole toistaiseksi tutkimustietoa käytettävissä. Lisäksi biologisia alkuperäislääkkeitä ja niiden biosimilaareja annostellaan samalla tavalla. Siksi vaihtokelpoisuutta arvioitaessa annostelutapaa keskeisemmäksi kysymykseksi tulee annostelulaitteiden soveltuvuus lääkevaihtoon.
Erot käyttötarkoituksessa ja käyttötarkoituksen ekstrapolointi	EU:ssa myyntiluvan saavalle biosimilaarille myönnetään pääsääntöisesti samat viralliset käyttöaiheet kuin sen alkuperäislääkkeelle ja ainoastaan silloin, jos tehon ja turvallisuuden voidaan riittävällä varmuudella odottaa olevan vertailukelpoinen myös ekstrapoloituissa käyttöaiheissa.
Helppokäyttöisyys	Mahdolliset eroavaisuudet valmisteiden annostelulaitteiden käytettävyydessä tulisi huomioida arvioitaessa vaihtokelpoisuutta.

Taulukko 3 jatkuu

Ominaisuuden kuvaus	Viranomaisen huomioita haastatteluissa esiin nostettuihin ominaisuuksiin
Samankaltaisuus muiden vaihtokelpoisten laitteiden kanssa	Mahdolliset eroavaisuudet valmisteiden annostelulaitteiden käyttöturvallisuudessa tulisi huomioida arvioitaessa vaihtokelpoisuutta.
Soveltuvuus eri potilasryhmille	Mahdolliset eroavaisuudet valmisteiden annostelulaitteiden soveltuvuudessa eri potilasryhmille tulisi huomioida arvioitaessa vaihtokelpoisuutta.
Laitteeseen kuuluvat oheisvälineet	Myyntiluvallinen valmiste on käyttökelpoinen sellaisenaan, eikä edellytä muita oheisvälineitä. Lääketeollisuuden tarjoamat oheistuotteet ja palvelut eivät ole relevantteja lääkevaihdoissa.
Mahdollisuus omaseurantaan ja annoksen säätämiseen tarvittaessa	Ominaisuus on relevantti tilanteissa, joissa lääkkeen annostelulaitteen vaihtoon voisi liittyä kliinisesti merkittävää annosvaihtelua ja tulisi siksi huomioida arvioitaessa vaihtokelpoisuutta.
Terapia-alueen muiden valmisteiden kehitys ja mahdollisuus tarvittaessa vaihtaa potilaalle toinen lääkeaine	Ominaisuus ei viranomaisnäkemysten mukaan liity lääkevaihtoon.
Myyntilupaan liittyvä kansallisesti implementoitava riskinminimointimateriaali	Nykyisten viranomaisohjeistojen mukaan biosimilaarin riskinminimointimateriaalin tulee olla geneeristä ja mahdollisimman samankaltaista kuin sen biologisen alkuperäisvalmisteen. Aikaisempien ohjeistojen mukaisesti hyväksytyt materiaaleja on kuitenkin vielä käytössä ja niiden ulkoasut vaihtelevat vielä muutoin keskenään vertailukelpoisten biologisten lääkevalmisteiden välillä. Materiaalien päivitysten myötä nämäkin ulkoasut tulevat kuitenkin harmonisoitumaan.

vaihdettaisiin apteekissa edullisim-
paan rinnakkaisvalmisteeseen ensim-
mäisen reseptin toimituksen yhtey-
dessä. Osa haastateltavista kuitenkin
mainitsi, että biosimilaarien käyt-
tönotto pelkäänsä uusissa hoidoissa
ei ole kovin tehokas keino edistää
biosimilaarien käyttöä.

Haastatteluissa todettiin, että mah-
dollisen biologisen lääkevaihdon
myötä erityisesti laiteohjauksessa
lääkehoitoon osallistuvien terveyden-
huollon ammattilaisten tehtävät ja
vastuut muuttuisivat nykyisestä.

*Lähtökohta on, että lääke-
vaihto alkuperäislääkkeestä
sen biosimilaariin tai toisin
pääntä tehdään vain silloin,
kun potilas on alkuperäisel-
lä lääkehoidolla saavuttanut
tydyttävän hoitovasteen.*

Tulosten pohdinta viranomaisnäkökulmasta: Suomalaisilla apteekkeilla on voimassaolevan lääkelain (10.4.1987/395) mukaisesti velvollisuus neuvoilla ja opastuksella varmistaa lääkkeen oikea ja turvallinen käyttö. Tämä koskee kaikkia toimitettavia lääkevalmisteita, myös kaikkia biologisia lääkevalmisteita. Haastatteluista kävi kuitenkin ilmi, että pistosopetuksen ja biologisen lääkkeen antolaitteen oikean ja turvallisen käytön varmistamisen vastuissa on toistaiseksi epäselvyyttä, eikä yhteistyöstä apteekkien ja terveydenhuollon organisaatioiden välillä ole välttämättä sovittu. Lääkitysturvallisuuden varmistamisen näkökulmasta käytännöllisintä olisi, että mahdollisen automaattisen lääkevaihdon yhteydessäkin potilaalla olisi jo terveydenhuollon yksikössä mahdollista saada antolaitteopastusta siitä valmisteesta, jota hän todellisuudessa käyttää.

Biologisten lääkevalmisteiden lääkevaihdon vaihtovälin pituuden ja sen ohjaamisen ratkaiseminen on kriittistä, jos biologisten lääkevalmisteiden apteekkeissa toteutuvaa lääkevaihtoa lähdetään toteuttamaan. Vaikka lyhyen vaihtovälin provosoi-
masta immunogeenisyydestä ei toistaiseksi ole tieteellistä näyttöä tai selkeää teoreettista perustetta, ei kokemus pitkäai-
kaishoidossa toteutettavasta, toistuvasta lyhyen vaihtovälin lääkevaihdoista ole laajaa.

Vaihtovälin määrittämisessä täytyy ottaa huomioon niin lääketieteellisiä, hallinnollisia kuin käytännöllisiäkin seikkoja. Lääke-
vaihto on lääketieteellisestä näkökulmasta asianmukaista toteuttaa silloin, kun potilaan hoitovaste on jo käytössä olevalla
lääkevalmisteella tasapainossa ja tyydyttävä. Sen sijaan uutta lääkehoitoa aloitettaessa lääkevaihto voidaan toteuttaa auto-
maattisesti apteekissa ensimmäistä lääkepakkausta toimitettaessa ilman hoidon vaiheeseen liittyviä lääketieteellisiä esteitä.

Suosituksset

Tämän selvityksen perusteella Fimea katsoo, että biologisten lääkkeiden apteekissa tapahtuva lääkevaihto on mahdollista toteuttaa asteittain lääkitysturvallisuus varmistuen seuraavien ehdoin:

1. Fimea määrittää biologisten lääkkeiden kliinisen ja käytännöllisen vaihtokelpoisuuden. Tämä sisältää myös arvion antolaitteiden toiminnallisesta samankaltaisuudesta.
2. Lääkevaihto toteutuu apteekeissa. Apteekit varmistavat, että jo nyt voimassa oleva lakisääteinen velvoite asiakkaalle tarjottavasta lääkeneuvonnasta toteutuu kaikkia biologisia lääkevalmisteita toimitettaessa. Tämä koskee myös opastusta lääkevalmisteen antolaitteen oikeaan ja turvalliseen käyttöön. Tarvittaessa apteekkihenkilöstön osaamista tulee tukea uusien työkalujen ja lääkevaihdon turvallista toteuttamista ohjaavien järjestelmien avulla.

3. Lääkevaihto toteutetaan apteekissa aina uuden biologisen lääkehoidon aloitusvaiheessa, 1. lääkemääräystä toimitettaessa. Jo käytössä olevan lääkehoidon lääketieteellisesti perusteltavissa oleva vaihtoväli voisi olla esimerkiksi 1 vuosi. Lääkkeen määrääjä voi kuitenkin käyttää harkintaa ja kieltää apteekissa toteutettavan lääkevaihdon lääketieteellisistä tai hoidollisista syistä, kuten lääkevaihdoissa nykyisin.

4. Antolaitteen oikeasta ja turvallista käytöstä varmistutaan apteekeissa myös puolesta-asiain ja lääkkeiden uusien toimittamistapojen yhteydessä.

5. Apteekien ja muiden terveydenhuollon yksiköiden välillä varmistutaan siitä, että potilas saa sekä yhdenmukaista lääkeinformaatiota että opastusta antolaitteen käyttöön valmisteella, jota hän tosiasiallisesti lopulta käyttää.

6. Tiedonkulku lääkehoitoon osallistuvien tahojen (lääkäri, sairaanhoitaja,

apteekki) välillä on nykyistä toimivampaa ja strukturoidumpaa.

7. Kaikkien lääkehoitoon osallistuvien toimijoiden (lääkäri, sairaanhoitaja, apteekkihenkilöstö) biosimilaariosaamista kehitetään varmistamalla objektiivisen biosimilaari-informaation saatavuus ja tavoittavuus sekä perustettua täydennyskoulutuksen keinoin. Myös antolaitteosaaminen varmistetaan.

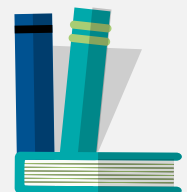
Selvityksen perusteella biologisten lääkkeiden lääkevaihdon käyttöönotto on mahdollista, mutta edellyttää huolellista suunnittelua ja mahdollisesti asteittaista toteuttamista. Tavoitteena tulisi olla lääkitysturvallisuuden turvaaminen järjestelmällä, joka ei tarpeettomasti kuormita vaihdon osapuolia, mutta mahdollistaa kustannusvaikuttavan lääkehoidon toteutumisen yksilön ja yhteiskunnan näkökulmasta katsottuna ilman, että potilaan lääkehoidon vaikuttavuus kärsii.



© Getty Images / alvarez

LISÄÄ KIRJALLISUUTTA:

- Sarnola K ym. Biosimilaarien käyttöönotto Suomessa – Lääkärien näkemyksiä. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 4/2019. 44 s. ISBN 978-952-7299-02-9.



fimea

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus