

**Ihmisen mallintaminen
lääketeollisuuden tutkimus- ja
kehitystoiminnassa**

Human modeling in drug research and development

Kandidaatintyö

TIIVISTELMÄ

Tekijä: Riikka Purho

Työn nimi: Ihmisen mallintaminen lääketieteellisuuden tutkimus- ja kehitystoiminnassa

Vuosi: 2021

Paikka: Lappeenranta

Kandidaatintyö. LUT-yliopisto, Tuotantotalous.

37 sivua, 4 kuvaa ja 2 taulukkoa.

Tarkastaja: Lea Hannola

Hakusanat: Lääketieteellisyys, Lääkekehitys, Ihmisen mallintaminen, PBPK

Keywords: Pharmaceutical industry, Drug development, Human modeling, PBPK

Uuden lääkkeen kehitystyö on pitkä ja kallis prosessi ja viime vuosina uusien markkinoille pääsevien lääkkeiden kustannukset ovat olleet nousussa. Tämän kandidaatintyön tavoitteena on selvittää, miten ihmisen mallinnusta ja simulointia käytetään hyödyksi lääketieteellisuuden tutkimus- ja kehitystoiminnassa nykyään ja mitä mahdollisuuksia se tarjoaa lääkekehitystyölle.

Työssä selvitetään, miten lääkekehitysprosessi etenee ja miten ihmisen mallintamista käytetään ja voidaan käyttää sen osana. Ihmisen mallintamismenetelmää lääkekehityksen tueksi esitellään sen toiminnallisuuden näkökulmasta. Työ on kirjallisuuskatsaus.

Ihmisen mallinnus on noussut käyttöön lääkeyritysten T&K-toiminnassa. Mallinnusmenetelmän kehityksen ansiosta ihmisen mallinnus on entistä tarkempaa ja sen myötä sitä voidaan soveltaa käytännön työssä lääkekehityksessä. Mallinnus ei ole vielä täydellisen tarkkaa, mikä vähentää sen käyttämisen luotettavuutta. Tulevaisuudessa mallintamisen vakiintuessa lääkekehitykseen se voi auttaa yrityksiä karsimaan tuotekehityskustannuksia ja parantamaan lääkkeiden turvallisuutta. Mallintamisesta on myös hyötyä asiakkaille, kun esimerkiksi myös erikoispopulaatiot voidaan huomioida tutkimusvaiheessa.

SISÄLLYSLUETTELO

1	Johdanto	3
1.1	Työn tausta.....	3
1.2	Työn tavoitteet ja tutkimuskysymykset	3
1.3	Tutkimusmenetelmät, rakenne ja rajaukset.....	4
2	Lääketeollisuus	5
2.1	Lääkekehitysprosessi	5
2.2	Lääkekehityksen kustannukset.....	8
3	Ihmisen mallinnus ja simulointi.....	10
3.1	PBPK-mallinnuksen historia.....	10
3.2	PBPK-mallinnus ja simulointi	11
3.3	Mallinnuksen nykytila lääketieteellisuuden T&K-toiminnassa.....	13
4	Mallinnuksen tulevaisuuden näkymät.....	17
4.1	Mahdollisuudet	17
4.1.1	Lääkkeiden yhteisvaikutukset	17
4.1.2	Ruokavaikutus.....	18
4.1.3	Lasten lääkkeet.....	19
4.1.4	Harvinaislääkkeet	20
4.1.5	Lääkkeiden kehityskustannusten aleneminen	21
4.1.6	Eettisyys	22
4.2	Heikkoudet.....	23
4.3	Muut tulevaisuuden näkymät.....	25
5	Johtopäätökset.....	28
6	Lähteet.....	30

1 JOHDANTO

1.1 Työn tausta

Lääketeollisuus tuottaa aiempaa vähemmän uusia lääkkeitä markkinoille. Samaan aikaan yhden lääkkeen kehittäminen parannettavan sairauden mekanismien tunnistamisesta markkinoille saamiseen asti on kallistunut. Suurin osa lääkekehitysprojekteista epäonnistuu, eli lääke ei koskaan saa myyntilupaa ja siten pääse markkinoille ja maksamaan takaisin kehityskustannuksiaan. Useat tutkimukset lääketeollisuuden tilanteesta ovat päättyneet lopputulokseen, jonka mukaan ala on kohtaamassa tuottavuuskriisin. (Rafols et al. 2014)

Lääkekehitysprojektien huonon onnistumisosuuden lisäksi lääkkeiden tuotekehityksessä on muitakin ongelmakohtia. Esimerkiksi lääkkeiden turvallisen käytön varmistaminen tietyillä ihmisryhmillä on haastavaa. Monilla teollisuudenaloilla, kuten lentoalalla, käytetään tutkimus- ja kehitystoiminnassa hyödyksi tietokonemallinnusta. Mallintamisen ja simuloinnin avulla voidaan tutkia kehitettävän tuotteen ominaisuuksia ennen kuin se valmistetaan tai sitä käytetään oikeassa käyttötarkoituksessaan.

1.2 Työn tavoitteet ja tutkimuskysymykset

Työn tavoitteena on tarjota lukijalle selkeä ja ilman esitietoja ymmärrettävä katsaus ihmisen mallinnuksen käytöstä lääketeollisuuden tutkimus- ja kehitystoiminnassa. Tavoitteena on kartoittaa ihmisen mallintamisen ja simuloinnin käytön nykytila lääkekehitystyössä ja tutkia myös sen tulevaisuutta nykytilan, mahdollisuuksien ja heikkouksien kautta. Tulevaisuuden pohdinnassa on hyödynnetty sekä asiantuntijoiden ennakointia mallinnusmetodologian kehityksestä ja ongelmakohdista sekä kirjoittajan omaa pohdintaa liittyen muihin lääkealan nykyisiin ongelmakohtiin. Työn päätutkimuskysymys on:

- Mitä hyötyä ihmisen mallinnuksesta on lääketeollisuuden T&K-toiminnassa?

Tutkimuskysymykseen vastaamiseksi tarvitaan lääkealaan ja mallinnusmenetelmiin liittyvää tietoa. Esimerkiksi uusien lääkkeiden kehitystyön vaiheita on tärkeä ymmärtää pääpiirteittäin,

jotta lääkealaa voidaan tutkia. Olennaista on myös tietää, mihin mallinnusmenetelmiä jo käytetään ja mitä mahdollisuuksia ja heikkouksia sen käytössä on havaittu. Seuraavien osakysymysten avulla tutkitaan lääkekehitystä ja mallinnuksen käyttöä osana lääkekehitystoimintaa:

- Mikä on lääkekehitystyön ja ihmisen mallintamisen käytön nykytila?
- Mitä mahdollisuuksia, heikkouksia ja tulevaisuuden näkymiä mallinnuksella on lääkekehityksessä?

1.3 Tutkimusmenetelmät, rakenne ja rajaukset

Tämä kandidaatintyö on toteutettu kirjallisuuskatsauksena. Lääkekehityksessä käytettävistä ihmisen mallinnustavoista käsitellään eniten fysiologiaan perustuvaa farmakokineettistä (PBPK) mallinnusta. Työ rajataan koskemaan lääkkeiden tutkimus- ja kehitystyötä. Esimerkiksi sairauksien, eläinten ja eläinlääkkeiden mallinnusta ei käsitellä. Työn tarkoituksena ei ole paneutua mallinnuksen matemaattisiin ja teknisiin ominaisuuksiin, vaan selvittää sen tuomia hyötyä ja mahdollisuuksia lääkekehitystyöhön.

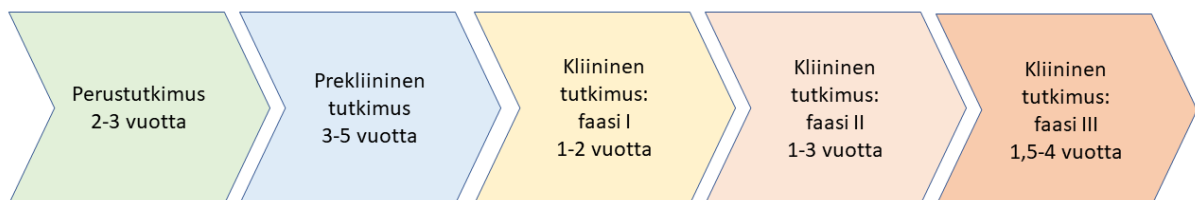
Kirjallisuuskatsauksessa tutustutaan ensin lääkekehitysprosessiin ja lääkekehityksen nykytilaan. Fysiologiaan perustuvan farmakokineettisen mallinnuksen kehitystä tutkitaan aiheesta tehtyjen tieteellisten julkaisujen pohjalta ja mallinnusmenetelmä esitellään lukijalle. Ihmisen mallintamisen nykytilaa lääkeyritysten käytössä ja esimerkiksi sitä koskevaa sääntelyä käsitellään mahdollisimman tuoreiden julkaisujen pohjalta. Lähteinä käytetään tieteellisten julkaisujen lisäksi esimerkiksi viranomaisten sekä lääkealan yritysten ja yhdistysten julkaisuja. Mallinnuksen käytön mahdollisuudet ja heikkoudet perustuvat tieteellisiin julkaisuihin sekä niissä esitetyn tiedon yhdistämisestä alalla kohdattaviin ongelmiin. Lopuksi esitellään johtopäätökset ja työn perusteella muotoutunut vastaus kandidaatintyön päätutkimuskysymykseen.

2 LÄÄKETEOLLISUUS

2.1 Lääkekehitysprosessi

Lääkkeellä tarkoitetaan tässä työssä Lääkelain (1987/395 § 3) määritelmän mukaisesti ”valmistetta tai ainetta, jonka tarkoituksena on sisäisesti tai ulkoisesti käytettynä parantaa, lievittää tai ehkäistä sairautta ihmisessä tai eläimessä”. Lääke koostuu yhdestä tai useammasta lääkeaineesta. Lääkeaine on Lääkelain (1987/395 § 5) mukaan ”kemiallisesti tai muuten tieteellisin menetelmin yksityiskohtaisesti määritelty elimistöön vaikuttava aine, jota käytetään lääkevalmisteen valmistuksessa tai lääkkeenä sellaisenaan”.

Uuden lääkkeen kehittäminen on pitkä, kallis ja monivaiheinen prosessi. Lääkekehitysprosessin vaiheet ja kesto esitetään kuvassa 1. Aikaa uuden lääkkeen kehityksen alkamisesta myyntiluvan saamiseen kuluu vähintään 8-12 vuotta (Lääketeollisuus ry 2021a) ja jopa 15 vuotta (Orion 2021). Lääketeollisuudessa tehdään koko ajan tutkimus- ja kehitystyötä (Tekes 2016). Perinteisesti suuret lääkeyritykset ovat olleet vastuussa suuresta osasta uusien lääkeinnovaatioiden kehittämisessä. Niin sanottu Big Pharma eli maailman 15 suurinta lääkeyritystä ovat vuosien 1950-2009 välisenä aikana tuoneet markkinoille yli 50 % kaikista uusista lääkkeistä. Suurten yritysten osuus uusien lääkkeiden kehittämisestä on laskusuunnassa: vielä 1980-luvulla noin 80 % lääkkeistä oli suurten yritysten kehittämiä, kun vuonna 2008 jo puolet uusista lääkkeistä oli pienempien yritysten kehittämiä. (Munos 2009)



Kuva 1 Lääkekehitysprosessin vaiheet (mukailten Salonen 2014; Seikagaku Corporation 2021)

Lääkkeen kehittäminen alkaa tutkimuskohteen valitsemisesta. Sen jälkeisessä perustutkimuksessa tutkitaan, mistä sairaus aiheutuu ja miten taudinkulkuun tai sairauden oireisiin voidaan vaikuttaa. Taudin syntyyn tai oireeseen mahdollisesti vaikuttavia

lääkemolekyylejä kehitetään jopa 10 000, ja niiden joukosta valitaan joukko molekyylejä, joita tutkitaan tarkemmin prekliinisissä tutkimuksissa. Niissä pyritään määrittelemään lääkemolekyylin turvallisuutta tietokonemallinnusta ja in vitro -tutkimuksia eli elävän organismin ulkopuolella esimerkiksi koeputkessa tehtäviä tutkimuksia. Jos lääkekandidaatti läpäisee testit, tutkimusta jatketaan in vivo -tutkimuksilla, eli elävässä eliössä tehtävillä koe-eläintutkimuksilla. Kun lääke on laboratorio- ja eläinkokeilla osoitettu tarpeeksi turvalliseksi, tutkimuksessa edetään kliinisten tutkimusten vaiheeseen. (Lääketeollisuus ry 2021b)

Kliinisten tutkimusten vaiheet on jaettu vaiheisiin eli faaseihin. Kliinisten kokeiden ensimmäisessä faasissa lääkettä on jo tutkittu useamman vuoden ajan. Lääkettä annetaan ensin muutamalla kymmenellä vapaaehtoisella ja terveellä henkilöillä. Poikkeuksena ovat esimerkiksi syöpälääkkeet, jotka ovat liian toksisia terveelle ihmiselle annettavaksi. Tutkimuksissa varmistetaan lääkeaineen turvallisuus ja tutkitaan sen käyttäytymistä kehossa. (Lääketeollisuus ry 2021c; Pfizer 2021)

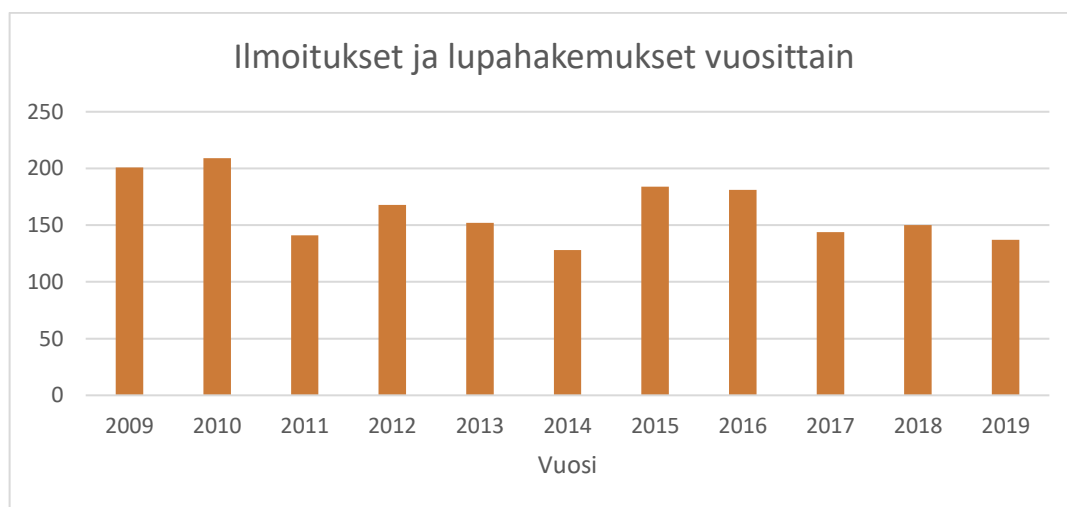
Jos lääke läpäisee ensimmäisen vaiheen, jatketaan kliinisten tutkimusten toiseen vaiheeseen. Vaiheessa II lääkettä annetaan potilaille, joiden pitäisi hyötyä lääkkeestä, jotta saadaan käsitystä sen tehosta. Koehenkilöitä on mukana muutama sata. Myös lääkkeen annostelu määritellään ja kerätään lisää tietoa turvallisuudesta. (Lääketeollisuus ry 2021c; Pfizer 2021)

III vaiheen kliinisiin tutkimuksiin osallistuu tuhansia potilaita ympäri maailmaa. Tutkimusvaiheen tavoitteena on saada näyttöä lääkkeen tehosta ja turvallisuudesta ja myös osoittaa teho ja turvallisuus tilastollisesti merkittävällä tavalla. Jos lääke osoittautuu sairauden tai oireen aiempaa hoitokeinoa merkittävästi tehokkaammaksi ja turvallisemmaksi, voi lääkkeelle hakea myyntilupaa. (Lääketeollisuus ry 2021c; Pfizer 2021) Kolmannen vaiheen tutkimuksiin päässeistä lääkkeistä myyntilupaan johtaa vain noin puolet (Salonen 2014).

Kun lääke on saanut myyntiluvan ja se on markkinoilla, alkaa faasi IV. Siinä seurataan lääkkeen turvallisuutta ja pitkän ajan tehoa (Lääketeollisuus ry 2020). Esimerkiksi haittavaikutuksista saadaan lisätietoa, kun lääke on miljoonien ihmisten käytössä kliinisiin kokeisiin osallistuneiden tuhansien sijasta (Pfizer 2021). Kliinisten tutkimusten IV faasissa kerätään myös tietoa siitä, mitkä potilaat hyötyvät lääkkeestä eniten ja miksi (Salonen 2014).

Kliiniset tutkimukset tarjoavat parhaiten todistetta sille, että kehitetty lääkehoito on turvallinen ja tehokas (Hwang et al. 2016). Hwang et al. (2016) tekemän julkisiin lähteisiin ja tietokantoihin perustuneen tutkimuksen mukaan vuosina 1998-2008 54 % kliinisistä tutkimuksista epäonnistui. Luvut kuitenkin vaihtelevat eri yritysten välillä. Esimerkiksi Orion (2021) on raportoinut, että vain noin joka kymmenes kliinisiin tutkimuksiin asti yltänyt lääkemolekyylipäätyy valmiiksi lääkkeeksi.

Lääkeyritysten tekemien tieteellisten julkaisujen lukumäärä on ollut laskussa ja myyntiluvan saaneiden uusien lääkkeiden lukumäärä on pysynyt lähes ennallaan, mutta ollut pienessä laskussa. Uusien tutkimusten määrän laskun huomaa esimerkiksi Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean (2020) tilastoimista lääkelupahakemuksista kliinisistä lääketutkimuksista Suomessa (Kuva 2). Suomen lääkealan kehitys on siis saman suuntaista kuin muuallakin maailmassa.



Kuva 2 Kliinisten kokeiden ilmoitukset ja lupahakemukset vuosina 2009-2019 (Fimea 2020)

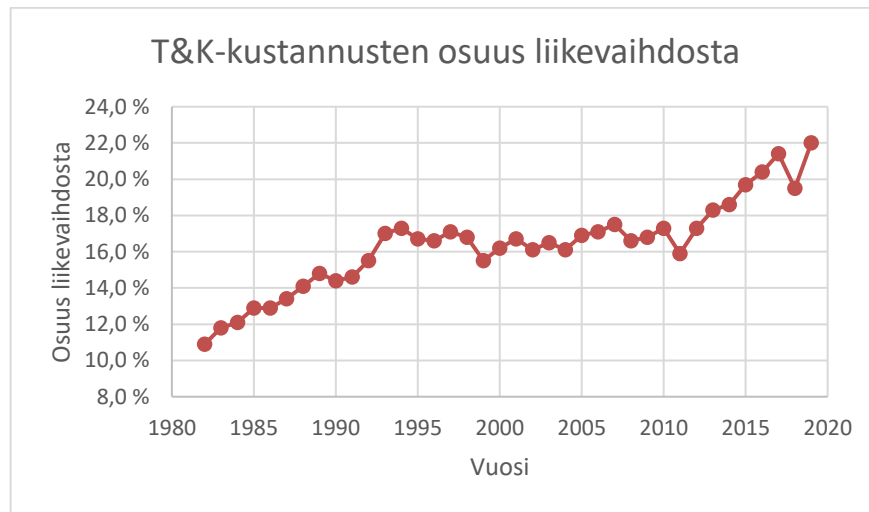
Lääketeollisuuden viime vuosien trendinä on ollut ulkoistaa tutkimustyötä. Varsinkin Euroopan alueella tehtävän tutkimustyön määrä on laskenut, ja T&K-toimintaa on siirretty lähemmäs suuria markkinoita, esimerkiksi Kiinaa ja Intiaa. Lääkeyritykset ovat myös muuttumassa useaa alaa integroiviksi yrityksiksi, kun taas aiemmin toiminnan pääpaino oli lääketutkimuksessa. Tuotekehityksen tuottavuuden väheneminen on ajanut suuret alan yritykset fuusioihin ja toisaalta pienempiä yrityksiä on ostettu yrityskaupoilla osaksi suurempaa organisaatiota. (Rafols et al. 2014)

2.2 Lääkekehityksen kustannukset

Uuden lääkkeen kehittäminen on miljardin tai nykyään jopa kahden miljardin euron suuruinen investointi. (Lääketeollisuus ry 2021a) Varovaisempien arvioiden mukaan uuden lääkkeen kehityksen kokonaiskustannukset olisivat 700-800 miljoonaa euroa (Orion 2021). Yhden lääkkeen kehittämiseen menneeseen rahamäärään lasketaan mukaan myös yrityksen epäonnistuneet lääkeprojektit. DiMasi et al. (2016) tutkivat sadan satunnaisesti valitun onnistuneen uuden lääkeprojektin kokonaiskustannuksia myyntiluvan saamiseen asti. Keskimäärin lääkeprojektiin kohdistui lähes 2,6 miljardia dollaria (noin 2,2 miljardia euroa), mutta kustannuksia nostaa laskennassa huomioitu rahan aika-arvo. Viime vuosikymmenien aikana vuosittainen uusien myyntiluvan saaneiden lääkkeiden lukumäärä ei ole määrällisesti kasvanut muusta tieteen ja teknologian kehityksestä huolimatta, mutta onnistuneen projektin kustannukset ovat kasvaneet kymmenkertaisiksi (Salonen 2014).

The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) on Yhdysvalloissa toimivia lääkeyhtiöitä edustava toimialayhdistys (PhRMA 2021a). Siihen kuuluu muun muassa kahdeksan kymmenestä maailman suurimmasta lääkeyhtiöstä liikevaihdon perusteella mitattuna (PhRMA 2021b; Pharmaceutical Technology 2020). PhRMA teettää vuosittain jäsenkyselyn, jonka tuloksista selviää esimerkiksi T&K-toiminnan kustannusten jakautuminen eri tutkimusvaiheisiin ja T&K-panostusten osuus jäsenten liikevaihdosta. Dataa on kerätty vuosittain jäsenyrityksiltä vuodesta 1981 alkaen.

Kliinisen testauksen faasi III on kallein osa lääkkeen tuotekehityksestä, ja siihen kohdistui vuonna 2019 28,9 % kaikista tuotekehityksen kuluista. Tutkimustuloksista huomataan myös T&K-toimintaan panostamisen kasvaneen vuosien saatossa: vuonna 1981 T&K-toimintaan käytettiin 10,0 % kokonaisliikevaihdosta ja vuonna 2019 sama prosenttiosuus oli jo 22,0 %. Kuvassa 3 esitetään vuosien 1982-2019 välillä tapahtunut kasvu tuotekehityksen osuudessa liikevaihdosta. Kyselyyn vastanneiden yritysten liikevaihdot olivat myös kasvaneet noin 16-kertaisiksi, joten T&K-panostusten prosentuaalinen kasvu ei selity liikevaihdon supistumisella. (PhRMA 2020). Toimialojen välisen vertailun vuoksi esimerkiksi elektroniikkateollisuudessa keskimääräinen tuotekehitysinvestointien osuus on noin 5 % vuosittaisesta liikevaihdosta (Tekes 2016).



Kuva 3 T&K-kustannusten keskimääräinen osuus suurien lääkeyritysten vuosittaisesta liikevaihdosta (PhRMA 2020)

Lääkeala poikkeaa muista aloista myös hinnoittelukäytäntöjensä suhteen. Hinta ei useimmiten määräydy kysynnän ja tarjonnan lain mukaan, vaan korvattavien lääkkeiden hinnoittelusta päättävät kansalliset viranomaiset (EMA 2019a), esimerkiksi Suomessa lääkkeen tukkuhinnan määrittelee Lääkkeiden hintalautakunta eli Hila (Hila 2021). Jos lääkkeelle ei haluta korvattavuutta, saa lääkeyhtiö määritellä myyntihinnan vapaasti (Kansaneläkelaitos 2016). Kuitenkin esimerkiksi Suomessa noin 90 % apteekkeissa myytävistä reseptilääkkeistä on korvattavia (Lääketeollisuus ry 2021d), joten suurimman osan lääkkeistä on hinnoitellut viranomainen eikä lääkkeen kehittänyt yritys.

Lääkemolekyylille haetaan varhaisessa kehitysvaiheessa patenttisuojaa. Patentti on voimassa korkeintaan 20 vuotta, ja suoja-aika alkaa heti patentin saamisen jälkeen. Osa suoja-ajasta kuluu siis jo pitkän lääkekehitysprosessin aikana. Suoja-ajan umpeuduttua markkinoille voi tulla rinnakkaisvalmisteita. (Lääketeollisuus ry 2021e) Rinnakkaisvalmisteissa ja alkuperäisessä lääkkeessä yhteistä on vaikuttava aine, lääkeaineen määrä ja annosmuoto (Fimea 2021a). Rinnakkaisvalmiste on helppo kehittää, koska tutkimuksia lääkkeen tehosta ja turvallisuudesta saa käyttää hyödyksi. Lääke pitää kuitenkin kehittää noudattaen tarkasti alkuperäisen valmisteen kehitystapaa ja kehitys on myös dokumentoitava yhtä tarkasti kuin uutta lääkettä tehdessä. (Fimea 2021b) Rinnakkaisvalmistetta myydään alussa yleensä noin 20-30 % halvemmalla kuin alkuperäisvalmistetta. Hintakilpailu voimistuu useampien rinnakkaisvalmisteiden tullessa markkinoille. (Fimea 2021c)

3 IHMISEN MALLINNUS JA SIMULOINTI

3.1 PBPK-mallinnuksen historia

Ajatus siitä, että lääkeaineita voitaisiin testata matemaattista mallinnusta hyödyntäen, sai alkunsa vuonna 1937, kun Torsten Teorell johti kaavoja, joilla kuvataan lääkeaineiden konsentraatioita veressä ja kudoksissa eri ajanhetkinä. Teorell'n kehittämä malli oli alkeellinen, mutta ajatusta, jossa painopisteenä on lääkkeen konsentraatio muissa kudoksissa kuin veressä, voidaan pitää ensimmäisenä fysiologiaan pohjautuvana farmakokineettisenä (PBPK) mallina. (Zhao et al. 2010) Farmakokinetiikka käsittelee *"lääkeaineiden imeytymistä, jakautumista elimistöön, aineenvaihduntaa ja erittymistä"* (Duodecim 2021). Myös Bischoffin vuonna 1971 tekemää tutkimusta syöpälääke metotreksaatin farmakokinetiikasta ja sen matemaattisesta mallinnuksesta hiireissä, rotassa, koirassa ja ihmisessä pidetään keskeisenä osana PBPK-mallinnuksen kehitystä ja soveltamista (Jones & Rowland 2013; Bischoff et al. 1971). Menetelmää alettiin ottaa käyttöön lääkkeiden tutkimus-, kehitys- ja sääntelytyössä vuoden 2006 tienoilla (Miller et al. 2019).

Mallit ovat matemaattisesti monimutkaisia ja vaativat paljon syötettäviä parametrejä toimiakseen, ja tämä kompleksisuus on pitkään rajoittanut niiden käyttöä käytännön työssä (Jones et al. 2013). Viime vuosikymmeninä saavutettu kehitys tietotekniikassa ja biolääketieteen aloilla on mahdollistanut monimutkaisen ja ihmispopulaatioihin perustuvan PBPK-mallinnuksen ja ihmiskehon simulointityökalujen kehittämisen (Zhao et al. 2010). Myös fysiologisen datan tarkkuus on parantunut, mikä taas edesauttaa mallinnuksen parantumista (Barrett et al. 2012). Lääkkeiden lisäksi mallinnusta on käytetty ympäristössä esiintyvien ihmiselle myrkyllisten alkuaineiden ja yhdisteiden, kuten lyijyn, kadmiumin, arseenin ja metyylielohopean vaikutusten tutkimiseen ihmiskehossa (Karri et al. 2016).

Mallinnuksen kehittyessä ja tarkkuuden parantuessa lääkealalla on noussut mielenkiintoa sen käytöstä, ja metodologiaa käytetään läpi lääkkeiden tutkimus- ja kehitysprosessin. Lääkkeiden löytäminen on muuttumassa yhä enemmän dataa tuottavaksi, kun suuresta määrästä yhdisteitä tutkitaan niiden farmakologiset ja farmakokineettiset ominaisuudet. (Jones et al. 2013) PBPK soveltuu lääkeaineesta olemassa olevan prekliinisen ja kliinisen tiedon yhdistämiseen ja siten

lääkkeen farmakokinetiikan ennustamiseen myös sellaisissa populaatioissa, joissa lääkettä ei ole aiemmin testattu. (Kokki et al. 2014). Malleja kehitetty useille lajeille: yleisimpiä mallinnettuja lajeja ovat hiiri, rotta, koira ja ihminen. Kaupallisissa sovelluksissa on tarjolla PBPK-mallit yleisimmille eläinlajeille. (Certara 2021a)

3.2 PBPK-mallinnus ja simulointi

Fysiologiaan pohjautuvat farmakokineettiset mallit ovat tietokoneella ohjelmoituja mallinnuksia ihmisistä tai muista eläimistä. PBPK-malleissa elimistö kuvataan kudoksina, joihin lääkeaine voi jakautua. Mallissa on siis kaksi osaa: ihminen ja lääke. (Salonen 2014) Mallissa yhdistyy lääkkeestä erilaisilla tutkimuksilla saatu data ja ihmisen fysiologiasta saatavilla oleva data. Mallin pohjalta ajetaan simulaatio, jonka kuvaa lääkkeen farmakokinetiikkaa ihmisen kudoksissa ja elimissä ottaen huomioon lääkeaineen imeytymisen, jakautumisen, aineenvaihdunnan ja erityksen. (Jones et al. 2015; Zhao et al. 2010) Mallin ja simulaation tavoitteena on ymmärtää lääkeaineen käyttäytymistä ja sen aiheuttamia seurauksia eri elimissä (Salonen 2014).

Systemiossa eli ihminen tai eläin perustuu simuloitavan yksilön anatomisiin ja fysiologisiin ominaisuuksiin. Ihmistä mallinnettaessa otetaan siis huomioon esimerkiksi ikä, sukupuoli, etnisuus ja mahdolliset sairaudet. PBPK-mallin systemiossa koostuu osastoista, jotka kuvaavat eri kudoksia mallinnettavassa kehossa. Jokainen osasto määritetään kudokselle ja eläinlajille spesifeillä parametreillä, kuten tilavuudella ja veren virtausnopeudella. (Jones et al. 2013) Parametrejä eli mallille annettavia tietoja on luonnollisesti suuri määrä ja niiden määrittäminen on vaatinut paljon tutkimustyötä (Jones et al. 2015). Tyypillisesti osastoja tehdään kehon yleisimmistä kudoksista ja elimistä, esimerkiksi rasvakudoksesta, luusta, aivoista, sydäimestä ja maksasta. Joissain tapauksissa mallin kompleksisuutta voidaan vähentää tekemällä karsittuja malleja, joissa toiminnaltaan samankaltaisia kudoksia esitetään ”mökkynä”. (Jones et al. 2013)

Mallin lääkeosa kuvaa virtuaalista lääkeainetta. Lääkkeen mallinnus perustuu prekliinisissä kokeissa selvitettyihin lääkeaineen fysikaalis-kemiallisiin ja biokemiallisiin ominaisuuksiin. Lääkeosaa varten tärkeitä malliin syötettäviä parametreja ovat esimerkiksi lääkkeen liukoisuus

happamuudeltaan erilaisissa olosuhteissa (Jones et al. 2013), aineenvaihduntaan liittyvät tiedot ja farmakogenominen data (Barrett et al. 2010).

Mallit ovat mekanistisia (Jones et al. 2013), eli niillä pyritään esittämään monimutkainen systeemi hajottamalla se osiin. Osien toimintaa tutkitaan ja se mallinnetaan mahdollisimman todenmukaisesti. Myös eri osien yhteydet toisiinsa mallinnetaan. Prosessia tai ilmiötä mallinnetaan ikään kuin osiensa summana, ja selvitettyjen syy-seuraus-suhteiden avulla voidaan paremmin ennustaa kyseistä ilmiötä. (Mäkelä 2007) Mekanistisilla malleilla voidaan ennustaa farmakokinetiikkaa myös sellaisissa ihmispopulaatioissa, joista ei ole saatavilla kliinistä dataa (Kokki et al. 2014).

Malliin on mahdollista sisällyttää erilaisia ominaisuuksia, jotta ihmisen farmakokinetiikkaa ja sen perusteella lääkkeen sopivaa annoskokoa voidaan ennustaa erilaisissa ihmispopulaatioissa. Mallinnusta tukevia tietokantoja esimerkiksi lapsista, raskaudesta, lihavuudesta, oheissairauksista kuten kirroosista ja munuaisten vajaatoiminnasta, ja ympäristötekijöistä, kuten tupakoinnista on löydettävissä kirjallisuudesta. (Jones et al. 2013) Kaupallisiin ohjelmistoihin, kuten Certaran Simcyp:n, on valmiiksi lisätty erilaisia variaatiomahdollisuuksia simuloitavaan ihmiseen. Mahdollista on myös hankkia lisälisenssi erikoistuneisiin moduuleihin, joista löytyy kirjastoja tietystä erikoisalasta, esimerkiksi pediatriasta. (Certara 2021b)

Suuri etu PBPK:ssa on, että siinä voidaan mallintaa yksilö sille ominaisin piirtein, eikä tarvitse käyttää kaikissa tutkimissa samaa keskivertoihin perustuvaa mallia. Tietyn ihmisryhmän mallinnus on tärkeää esimerkiksi lääkkeiden yhteisvaikutusten selvittämisessä, koska tietyt ominaisuudet voivat altistaa haitalliselle yhteisvaikutukselle. (Jones et al. 2013) Mallinnusta voidaankin pitää työkaluna, joka integroi alati kerääntyvän tiedon, jotta sen pohjalta voidaan ennustaa toistaiseksi tuntemattomia tapahtumia (Zhang et al. 2020).

Lääkekehitysprojektia varten luodaan ensin koe-eläimestä PBPK-malli käyttäen in vitro-tutkimuksista eli eliön ulkopuolella tehdyistä, esimerkiksi koeputkitutkimuksista, saatua dataa sekä yhdisteelle spesifiä fysikaalis-kemiallista dataa. Eläinsimulaatiota verrataan eläinkokeista saatuun dataan. Vaiheen tarkoituksena on varmistaa, että yhdiste toimii kuten on oletettu. Jos

eläimellä tehty simulaatiokoe ja perinteinen eläinkoe antavat samanlaiset tulokset, voidaan yhdisteen toimintaa simuloida ihmismallissa. Ihmissimulaatiossa voidaan tutkia esimerkiksi sopivaa annoskokoa kliinisiä tutkimuksia varten ja luoda eri skenaarioita, joissa lääkkeiden yhteisvaikutuksia tutkitaan. Jos eläinsimulaatio ja eläinkoe eivät anna samanlaisia tuloksia, tutkimusryhmä voi selvittää, mistä erilaisuus johtuu ja samalla syntyy tärkeää tietoa tulevaisuutta varten. (Jones et al. 2013)

3.3 Mallinnuksen nykytila lääketieteellisuuden T&K-toiminnassa

PBPK-mallinnuksen suosio on viime vuosina kasvanut lääkekehityksessä. Myyntilupia haetaan yhä enemmän sellaisille lääkkeille, joiden jossakin kehitystyön vaiheessa on käytetty mallinnusta. (EMA 2018) Menetelmää käytetään yhä enemmän ja sen kuvailutapa kirjallisuudessa on muuttunut ”kasvavan mielenkiinnon kohteesta” (Jones et al. 2015) ”rutiinin omaisesti käytettäväksi” varsinkin lääkkeiden yhteisvaikutusten tutkimisessa (Zhao 2019; Kesisoglou 2020). Onnistuneen farmakokineettisen mallin aikaansaamisen on myös huomattu parantavan lääkkeen mahdollisuuksia päästä käytettäväksi hoidoksi (Davies et al. 2020). Euroopan lääkevirasto (EMA) ja Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (FDA) ovat laatineet ohjeistukset koskien mallinnuksen ja simuloinnin käyttöä ja sen toimivuuden todentamista ennen myyntiluvan saamista.

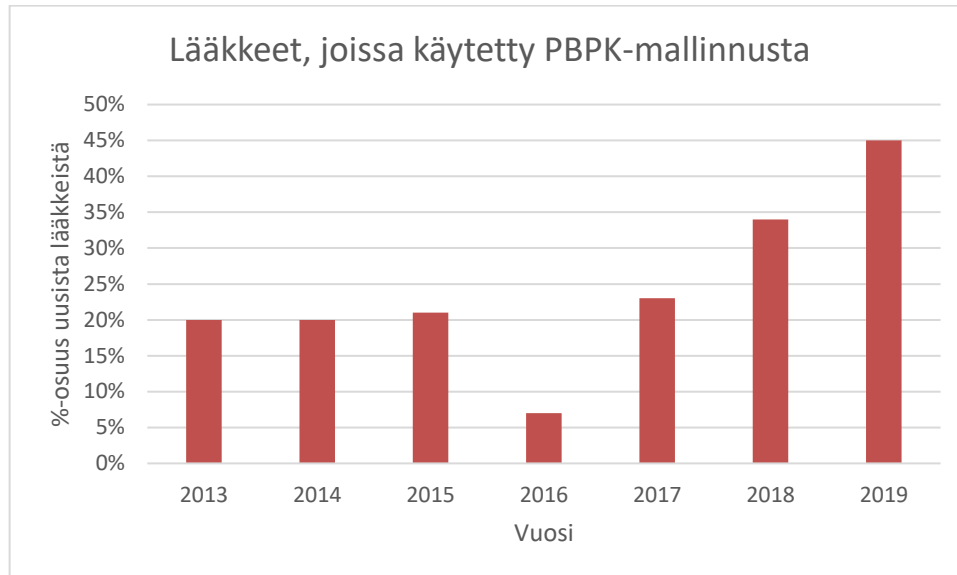
Suurimmassa osassa hakemuksista mallinnus ja simulointi on suoritettu kaupallisesti saatavilla olevalla ohjelmistolla. Kaupalliset ohjelmistot ovat käyttäjäystävällisiä, joten sen käyttäjältä ei vaadita ohjelmointitaitoja tai ymmärrystä taustalla olevasta matematiikasta. Yhtiön sisäisissä lääkekokeissa voi käyttää käytännössä mitä vain ohjelmistoa, mutta myyntilupahakemuksissa ilmoitettujen tulosten saamiseen käytetyn ohjelmiston tulee täyttää viranomaisten asettamat vaatimukset. Suoritettavien simulaatioiden täytyy olla riittävän tarkkoja ja kyseessä olevan lääkkeen toiminnan ennustaminen pitää osoittaa toimivaksi (EMA 2018; FDA 2018). FDA (2018) suosittelee, että yritys, joka aikoo käyttää PBPK-mallinnusta ja simulointia lääkekehityksessään, ottaa yhteyttä ohjelmistonsa soveltuvuudesta hyvissä ajoin lääkekehitysprosessin aikana. Mallien tarkkuus on tärkeää, koska jos mallien sovitusta ei tehdä huolellisesti ja reaali maailmaa vastaavasti, simulaatiosta saatavat tulokset voivat olla epätarkkoja ja pahimmassa tapauksessa harhaan johtavia (Kokki et al. 2014).

PBPK:n käyttö vaatii panostuksia ja sen käyttämiseen kannustavia rakenteita lääkeyhtiöltä. Vaikka varsinkin kaupalliset ohjelmistot eivät vaadi käyttäjältä ymmärrystä varsinaisesta ohjelmistosta, käyttäjällä täytyy kuitenkin olla tietoa ihmisen fysiologiasta ja farmakokinetiikan perusteista. Mallinnus ja simulointi ei ole saavuttanut täyttä tarkkuutta, joten ohjelmistoissa on esimerkiksi erilaisia oletuksia, jotka eivät välttämättä täysin vastaa reaalimaailmaa. Yrityksen täytyy siis kouluttaa mallinnusta käyttäviä työntekijöitä, jotta ohjelmiston käyttö saa aikaan asianmukaisia tuloksia. Simulaatiot ovat kuitenkin niin monimutkaisia, että yrityksessä olisi hyvä olla myös asiantuntijoita, jotka ymmärtävät käyttäjäystävällisenkin ohjelmiston toimintaa syvällisemmin. Heidän tehtävänä on neuvoa käyttäjiä ja arvioida malleja niiden suorittaessa monimutkaisia analyysyjä, jotka ovat pohjana tärkeille päätöksille. (Jones et al. 2015)

PBPK:ta voidaan käyttää hyödyksi lääkekehityksessä aina alkuvaiheista kehitystyön loppuun. Mallinnusta käytetään esimerkiksi lääkekandidaattien valintaprosessin tukena, kliinisen vaiheen annoskokojen määrittämisessä ja lääkkeiden yhteisvaikutusten arvioinnissa. Läpi lääkekehitysprosessin mallia parannetaan ja tarkennetaan prekliinisistä ja kliinisistä kokeista saatavan informaation avulla. (Jones et al. 2015) Toisaalta huolella rakennettu PBPK-malli voi olla tärkeässä roolissa tutkimusten suunnittelussa. Esimerkiksi lääkeyhtiö Roche käyttää mallinnusta ja simulointia ennustamaan erilaisten valintojen vaikutusta kliinisten tutkimusten kulkuun. Mallinnuksen ja simuloinnin avulla lääkeprojektin parissa työskentelevä tiimi saa tietoa eri skenaarioista ja voi siten suunnitella kliiniset kokeet parempaan tietoon pohjautuen kuin ennen. Kun esimerkiksi tutkimuksen kesto ja annoskoot on arvioitu etukäteen hyvin, säästyy varsinaisissa tutkimuksissa aikaa ja rahaa. Kliinisen testauksen lisäksi tietokonemallinnusta voidaan käyttää esimerkiksi kilpailevien tuotteiden vertailuun, sairauksien ymmärtämiseen ja projektin onnistumisen todennäköisyyden määrittämiseen. (Roche 2014) Olennainen käyttökohde PBPK-mallinnukselle onkin ”mitä jos” -kysymyksiin vastaaminen. Olemassa olevan datan ja tiedon pohjalta voidaan tutkia eri vaihtoehtoja, kuten erilaisia lääkeaineita, annoskokoja ja muita lääkekehityksessä nousevia kysymyksiä.

PBPK-mallinnusta ja simulaatiota käytettiin aluksi hyödyksi vain lääkkeiden yhteisvaikutusten tutkimisessa. Edelleen vuosina 2018-2019 Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirastolle jätetyissä lääkelupahakemuksissa, joissa mallinnusta ja simulointia oli hyödynnetty, mallinnuksen yleisin käyttökohde oli lääkkeiden yhteisvaikutusten tutkiminen. Myös muut

käyttökohteet ovat nousseet suosituimmiksi. Samaisena tarkastelujaksona lääketutkimus lapsilla oli lääkkeiden yhteisvaikutusten jälkeen suosituin kohde mallinnuksen ja simuloinnin käytölle. PBPK-mallinnuksen suosion kasvu on nähtävissä kuvassa 4. (Zhang et al. 2020)



Kuva 4 PBPK-mallinnusta hyödyntäneiden uusien FDA:n hyväksymien lääkkeiden osuus kaikista uusista lääkkeistä (Zhang et al 2020)

Ihmisen mallinnusta, kuten PBPK:ta käytetään enenevässä määrin lääkeyhtiöiden tuotekehityksessä. Sääntelyviranomaiset jopa kehottavat korvaamaan tiettyjä kliinisiä kokeita lääketutkimuksissa. Nykyään erilaisia tutkimuksia korvataan rutiininomaisesti mallinnuksella ja simuloinnilla. Esimerkkejä korvatuista tutkimuksista on lääkkeiden yhteisvaikutusten tutkiminen, lääkkeen tutkiminen pienillä potilaspopulaatioilla, kuten lapsilla ja harvinaisia sairauksia sairastavilla henkilöillä ja sopivan annoskoon löytäminen kullekin potilasryhmälle. Sairauksien etenemistä ja hoidon vaikutuksia kuvaavat tietokonemallit voidaan muokata esittämään joko tiettyä henkilöä tai hypoteettista koehenkilöä. Nykyään on mahdollista tehdä mallinnus oikeasta ihmisestä eli luoda henkilöstä digitaalinen kaksonen. Sen avulla voidaan ennustaa, miten yksittäinen potilas vastaa hoitoon tietyissä olosuhteissa. (Viceconti et al. 2021)

Lääkeyhtiö AstraZenecalla 83 %:n osuus farmakokineettisistä ennustuksista on ollut riittävän tarkkoja vuosien 2011-2018 aikana. Ajanjaksona tehtiin yhteensä 29 ennustuskoetta. Riittävän tarkka ennustus on tarkoittanut käytännössä sitä, että kliinisissä kokeissa lääkkeen farmakokineettiset ominaisuudet eli lääkkeen vaiheet elimistössä eivät ole aiheuttaneet

ongelmia. Mallinnuksen kehittymisen ja tarkentumisen huomaa siitä, että vuosina 2000-2010 vastaava onnistuneiden ennusteiden osuus oli vain 57 %. Mallinnuksen avulla on tutkittu lääkekandidaatin farmakokineettisiä ominaisuuksia ennen kuin lääke on siirretty kliiniseen tutkimusvaiheeseen. Onnistuminen on määritelty niin, että suurin osa parametreista oli hyvin ennustettu ja lääkekandidaatin yleiset farmakokineettiset ominaisuudet oli ennustettu hyvällä tarkkuudella. Onnistuneen mallinnukset ansioista kliinisen testauksen suunnitelmaa ei tarvinnut muuttaa. PH-arvoltaan emäksisten lääkkeiden toiminnan ennustaminen huomattiin olevan tarkempaa kuin happamien tai neutraalien. (Davies et al. 2020)

4 MALLINNUKSEN TULEVAISUUDEN NÄKYMÄT

4.1 Mahdollisuudet

Fysiologiaan pohjautuvalla farmakokineettisellä mallinnuksella on potentiaalia tarjota ratkaisukeinoja erilaisiin lääkekehityksen tutkimuskohteisiin ja ongelmiin. Mallinnusmenetelmän käyttäminen mahdollistaa lääkkeiden tutkimisen halutunlaiseksi määriteltä ihmistä kuvaavalla tietokonemallinnuksella. Perinteisesti moni laaja kliininen tutkimus ei ota mukaan potilaita, joilla on maksaan liittyviä sairauksia, tai jotka ovat lapsia, senioreita tai joilla on muita tavallisesta poikkeavia ominaisuuksia koehenkilöiden turvallisuuden takaamiseksi. Lääkettä käyttäessä joudutaan tällaisten erityisryhmien kohdalla tyytymään eläinkokeista ja aiemmista tapauksista saatuihin tietoihin. (Perry et al. 2020) PBPK-mallinnus mahdollistaa esimerkiksi lääkkeen tutkimista erikoisryhmillä ja eri aineiden yhteisvaikutuksia ihmiskehossa. Kehityksen myötä tulevaisuudessa mallinnukset muuttunevat tarkemmiksi ja siten kliinisiin kokeisiin osallistuvien koehenkilöiden ja erilaisten potilaiden turvallisuus voidaan taata entistä paremmin.

4.1.1 Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Lääkkeiden yhteisvaikutusten tutkiminen on tärkeää, koska yksinään hyödylliset lääkkeet voivat yhdessä aiheuttaa haittaa ihmiselle. Vakavimpia haittavaikutuksia voi syntyä esimerkiksi maksaan, munuaisiin ja keskushermostoon. Lääkkeiden yhteisvaikutusten tutkiminen ja tunteminen on tärkeää lääketurvallisuuden kannalta, jotta potilaalle ei määrätä samanaikaisesti lääkkeitä, jotka yhdessä aiheuttavat vahinkoa. (Taskar et al. 2020)

PBPK-mallinnuksen avulla on mahdollista ennustaa samaan aikaan systeemissä olevien lääkkeiden farmakokinetiikkaa, tehokkuutta ja toksisuutta. Jos keskenään haitallisia lääkkeitä on käytettävä samanaikaisesti, voi mallinnuksen ja simuloinnin avulla määrittää sopivan annoskoon ja annosteluohjelman. Varsinkin senioreilla ja monisairailta on usein monia lääkityksiä samaan aikaan, jolloin yhteisvaikutusten tunteminen ja estäminen on tärkeää (Fimea 2021d). Lääkkeiden yhteisvaikutusten luotettavan arvioinnin mahdollistaisi yksityiskohtaisten PBPK-mallien kehitys. Olisi tärkeää ymmärtää vielä tarkemmin lääkkeen jakautumista

kudoksiin. (Taskar et al. 2020) Positroniemissiotomografialla eli PET-kuvauksella saadaan tarkempaa tietoa lääkkeen ominaisuuksista, yhteisvaikutuksista ja vaikutuksista kudoksiin (Guo et al. 2018). Tarkan tiedon saaminen ihmiskehosta auttaa vertaamaan PBPK-mallilla saatua ennustustulosta reaali maailmaan, ja siten mittaamaan mallinnuksen tarkkuutta ja parantamaan mallia.

4.1.2 Ruokavaikutus

Ruudalla on vaikutusta joidenkin lääkkeiden toimintaan. Erilaiset ruoka-aineet voivat muunnella lääkeaineiden vaikutuksia joko voimistavasti tai heikentävästi. Usein muuntelu tapahtuu farmakokineettisillä mekanismeilla, joten PBPK voisikin soveltua ruoan ja lääkkeen yhteisvaikutusten arviointiin. Tavallisimpia ruuan aiheuttamia muutoksia lääkeaineeseen on sen imeytymisen hidastaminen ja tehon väheneminen. (Saano 1998) Varsinkin suun kautta otettavien lääkkeiden kohdalla ruokavaikutus on yleistä, jos lääke otetaan ruokailun kanssa samaan aikaan (Fleisher 1999). Ruokavaikutuksen tutkiminen toteutetaan usein kliinisten kokeiden alkupuolella. Tutkimustulosten avulla voidaan parantaa lääkkeen annosteluohjeita ja siten käytön turvallisuutta. Lääkevirastot myös suosittelevat tutkimuksen toistamista ennen lääkkeen myynnin aloittamista. (Kesisoglou 2020)

PBPK-mallinnuksella ja simulaatiolla on useiden julkaisujen mukaan saavutettu tarpeeksi tarkkoja tuloksia useiden lääkkeiden ruokavaikutuksesta tapauksissa, joissa ruokavaikutus johtuu paaston ja ruokailun aiheuttamista liukoisuuseroista. Onnistuneita malleja voidaan käyttää ruokavaikutustutkimusten tuloksien ennustamiseen. Mallinnus tarvitsee vielä kehittämistä esimerkiksi erilaisten annosten aiheuttamien sisäisten olosuhteiden määrittämiseen. Kuten muussakin PBPK-mallinnuksessa, erikoispopulaatiolla kuten lapsilla vaikutusten ennustaminen on epätarkempaa kuin terveillä aikuisilla. (Kesisoglou 2020)

Ruokavaikutusten tutkiminen PBPK-mallinnuksella ei ole vielä yhtä käyttökelpoista kuin esimerkiksi lääkkeiden yhteisvaikutuksen tutkiminen (Kesisoglou 2020). Kliinisiä tutkimuksia toistaiseksi tarvitaan, mutta mallinnuksen kehittyessä ruokavaikutustakin voitaisiin mahdollisesti tutkia virtuaalisella koehenkilöllä. Riedmaier et al. (2020) tekemän tutkimuksen tulokset PBPK-mallinnuksesta ruokavaikutuksen arvioinnista antavat kuitenkin lupaavan

kuvan mallinnuksen tarkkuudesta ja kehityskelpoisuudesta. Tutkimuksessa tehtiin mallinnuksen avulla ennuste ruokavaikutuksesta 30 lääkeaineesta, ja 24 tapauksessa vaikutus onnistuttiin ennustamaan oikein.

4.1.3 Lasten lääkkeet

Lapset ja nuoret ovat erikoispopulaatioita, joita lääketeollisuus ei ole ottanut tarpeeksi huomioon lääkkeiden kehitystyössä (Fimea 2021e). EU-komission vuonna 2007 julkaisema lastenlääkeasetus 1901/2006 vaatii Euroopan markkinoille tulevilta lääkkeiltä pediatriksen tutkimussuunnitelman. Tutkimuksen tuloksena pitäisi olla selvitys lääkkeen laadusta, turvallisuudesta ja toimivuudesta lapsilla. Lastenlääkeasetuksen tavoitteena on taata lapsillekin turvallisia lääkkeitä ja toimivaa lääkehoitoa sairauksiin, sekä parantaa niiden saatavuutta lääkehoitoja tarvitseville. PBPK-mallinnusta pidetään välttämättömänä osana tulevaisuuden pediatria lääkekehitystä, kunhan menetelmä vielä tarkentuu (Templeton et al. 2018).

Perinteisellä tapaa lääkkeiden testaaminen lapsilla on ongelmallista, koska tutkimuksiin on rajallinen määrä osallistujia ja hoitoryhmiä. Lopputulemat eivät välttämättä ole vertailukelpoisia pienen osallistujamäärän takia. (Barrett et al. 2012) Kliinisten kokeiden suorittaminen lapsilla sisältää myös eettisiä rajoitteita. Tiettyyn sairauteen kohdistettavien lääkkeiden tutkimisessa ilmenee myös logistisia ongelmia, koska potilaita voi olla ympäri maailmaa. (Yellepeddi et al. 2019) Jos tutkimustietoa sopivista lääkemannoksista ei ole, on lapsille annettavat lääkemäärät laskettu käyttäen massaan, ikään ja kehon pinta-alaan pohjautuvilla algoritmeilla. Nämä algoritmit eivät kuitenkaan huomioi sitä, että lapsen ja varsinkin vastasyntyneen elimistön prosessit toimivat eri lailla kuin aikuisella. Lapsuudessa myös elimistö muuttuu vauhdilla, mikä vaikeuttaa sopivan annoskoon arviointia varsinkin nuoremmilla lapsilla. (Maharaj & Edginton 2014)

PBPK:n avulla on mahdollista ottaa huomioon lapsen kehitysvaihe, ja siten aikuisen mallinnuksen pohjalta saatua tietoa voidaan lapsisimulaatiossa ekstrapoloida (Yellepeddi et al. 2019). PBPK:n käyttäminen lasten lääkitsemisen tukena on ollut koko menetelmän olemassaolon ajan mielenkiinnon kohde tutkijayhteisössä. Varsinkin alle kaksivuotiaiden lasten kohdalla mallinnus ja simulointi on herättänyt laajaa mielenkiintoa. Tulokset varsinkin

nuorilla lapsilla ovat kuitenkin epävarmempia kuin aikuisilla tai yli 4-vuotiailla lapsilla, joten kehitystyötä vielä tarvitaan. (Zhang et al. 2020)

Mallinnettavaa ihmistä on mahdollista muokata. Säättämällä tietyn lääkeaineen tutkimiseen käytettyä mallia niin, että mallinnettava henkilö muutetaan lapseksi ja lääkeosa pidetään ennallaan, voidaan lääkkeen farmakokinetiikkaa tutkia lapsella. On huomattu, että mitä tarkemmin aikuisesta tehty PBPK-mallinnus toimii, sitä todennäköisemmin myös lapsesta tehty malli tuottaa luotettavia tuloksia (Yellepeddi et al. 2019). Vuosien 2007-2017 välillä mallinnustarkkuus on ollut noin 80% kaikissa lasten ja nuorten ikäryhmissä paitsi vastasyntyneillä. Mallinnusta pidetäänkin hyödyllisenä työkaluna lasten lääketutkimusten suunnittelussa. (Templeton et al. 2018) Perinteisesti lapsilla testaamatonta lääkehoitoa vaativassa tilanteessa lääkäri on joutunut suunnittelemaan hoidon perustuen empiirisyyteen eli kokeellisuuteen eikä niinkään tieteelliseen perustaan (Barrett et al. 2012). Esimerkki onnistuneesta mallinnuksen käytöstä on tutkimukset loratsepaamin annoskoon määrittämisestä vastasyntyneille ja lapsille. Tutkimuksessa 72 % simuloidulla potilailla tehdyistä ennusteista loratsepaamin konsentraatio eri ajanhetkinä oli tarpeeksi lähellä oikeaan potilaaseen verrattuna. (Maharaj et al. 2013)

PBPK:n avulla voidaan tutkia lääkkeiden farmakokinetiikkaa myös raskauden aikana. Lääkepurkeissa usein maininta ”*Lääkkeen turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu, joten raskauden aikaisia riskejä tulee punnita hoidon jatkamisen hyötyjä vastaan. Lääkettä tulisi käyttää raskauden aikana vain, jos sen käyttö on tarpeellista.*” Ihmisen simuloinnin ansiosta myös raskaana oleva henkilö voidaan mallintaa, ja siten esimerkiksi sopivia lääkeannoksia ja lääkityksen tarpeellista kestoa tutkia. Yleisesti pidetään epäeettisenä testata ihmisellä lääkettä raskauden aikana, jos lääkkeen sikiövaikutuksista ei ole tietoa. (Kokki et al. 2014)

4.1.4 Harvinaislääkkeet

Harvinaislääkkeellä tarkoitetaan lääkettä, jolla hoidetaan harvinaista sairautta. EU-alueella harvinaislääkestatuksen saa lääkkeelle, joka on tarkoitettu hoitamaan enintään viidellä henkilöllä 10 000:sta esiintyvää hengenvaarallista tai invalidisoivaa sairautta, johon ei ole vielä

toimivaa hoitoa. (Fimea 2021f) Euroopan lääkeviraston kyselyyn vastanneet tutkijat painottavat mallinnuksen ja simuloinnin käytön tärkeyttä harvinaisten sairauksien tutkimisessa ja niiden parantamisessa (EMA 2020a).

Lääkekehitysprojekti on kallis ja lääkeyhtiöiden, kuten muidenkin yritysten, tavoitteena on tuottaa voittoa. Harvinaisten sairauksien parantamiseen tarkoitettujen lääkkeiden kehittäminen ei ole houkuttelevaa liiketoimintaa verrattuna yleisten sairauksien parantamiseen tai oireiden helpottamiseen käytettäviin lääkkeisiin. Jos lääkettä tarvitsee vain pieni ihmispopulaatio, lääkkeen korkeita kehityskustannuksia on vaikea kattaa myynnillä. Suurten lääkeyhtiöiden ei siis kannata tehdä niihin lääkkeitä (Lampela 2020). Myyntiin asti päässeille harvinaislääkkeille kuitenkin myönnetään kymmenen vuoden suoja rinnakkaisvalmisteilta myyntiluvan saamisesta alkaen, eli suoja-aika jää todennäköisesti pidemmäksi kuin tavallisilla lääkkeillä. Niille myös myönnetään helpotuksia esimerkiksi myyntilupamaksuista. (Fimea 2021e)

PBPK-mallinnuksen tarkentuminen ja luotettavuuden parantuminen voisi kannustaa lääkeyhtiöitä kehittämään lääkkeitä, joita ei muuten tutkittaisi. Sairauden harvinaisuuden vuoksi kliinisiin tutkimuksiin on hankala saada tarpeeksi osallistujia, joten virtuaalisilla koehenkilöitä voitaisiin käyttää osana tutkimuksia ja kliinisiä kokeita. Mallinnuksen tuomat mahdollisuudet lääkkeiden tutkimisessa voisi nopeuttaa lupaavien lääkkeiden tutkimusta ja siten tehdä niiden kehittämisestä halvempaa. Lääkkeen saamat maksuhelpotukset laskevat hieman kustannuksia ja pidennetty suoja-aika mahdollistaa lääkkeen myynnin kauemmin isommalla katteella verrattuna yleisemmin tarvittaviin lääkkeisiin.

4.1.5 Lääkkeiden kehityskustannusten aleneminen

Kliinisten tutkimusten on PhRMAN kyselyiden mukaan raportoitu aiheuttavan lähes puolet lääkeyritysten vuosittaisista T&K-kuluista. Perinteisesti myös vain noin puolet kliiniseen tutkimusvaiheeseen päässeistä lääkkeistä saa myyntiluvan, ja pääsee siis myyntiin maksamaan kehityskustannuksiaan takaisin. Yhteensä yli 60 % lääkkeeseen kohdistuvista kustannuksista syntyy ennen myyntiluvan saamista. Taulukoissa 1 ja 2 on esitetty vuosien 2018 ja 2019 T&K-toiminnan kustannusten jakautuminen projektin eri vaiheisiin PhRMAN vuosittaiseen kyselyyn pohjautuen.

Taulukko 1 T&K-kustannukset Yhdysvalloissa 2018. Dollarit miljoonissa. (PhRMA 2019)

T&K-kustannukset Yhdysvalloissa 2018		
Vaihe	Dollaria	Osuus
Prekliininen	\$13 069,0	16,4 %
Faasi I	\$7 749,4	9,7 %
Faasi II	\$8 436,0	10,6 %
Faasi III	\$23 033,2	28,9 %
Hyväksyminen	\$2 647,6	3,3 %
Faasi IV	\$9 230,2	11,6 %
Muut	\$15 437,4	19,4 %
Yhteensä	\$79 602,8	100,0 %

Taulukko 2 T&K-kustannukset Yhdysvalloissa 2019. Dollarit miljoonissa. (PhRMA 2020)

T&K-kustannukset Yhdysvalloissa 2019		
Vaihe	Dollaria	Osuus
Prekliininen	\$13 034,3	15,7 %
Faasi I	\$7 260,8	8,8 %
Faasi II	\$8 045,7	9,7 %
Faasi III	\$23 979,8	28,9 %
Hyväksyminen	\$3 538,8	4,3 %
Faasi IV	\$9 321,1	11,2 %
Muut	\$17 775,7	21,4 %
Yhteensä	\$82 956,3	100,0 %

Farmakokineettisen mallinnuksen avulla saavutettava ennustamisen tarkkuus voi muodostua tulevaisuudessa ratkaisuksi kasvaneisiin tuotekehityksen kustannuksiin ja laskeneeseen uusien markkinoille saatujen lääkkeiden määrään. Kun jo ennen kliinistä tutkimusvaihetta voidaan hyvällä todennäköisyydellä arvioida tutkittavan lääkkeen toimintaa ja samalla lääkekehitysprojektin onnistumista, voidaan todennäköisesti epäonnistuvat projektit keskeyttää ajoissa. Perinteisesti vain noin puolet kliinisiin tutkimuksiin edenneistä lääkkeistä selviää myyntiin (Hwang et al. 2016). Jos edes osan epäonnistuminen voitaisiin ennakoida tietokonemallinnuksella, ajan ja resurssien säästyminen olisi huomattavaa.

4.1.6 Eettisyys

Lääketutkimusta tehdään paljon yksityisissä yrityksissä, joten epäonnistuneiden tutkimuksien tuloksia ei ole pakko julkaista. Hwang et al. (2016) havaitsivat tutkimuksessaan, että alle puolet epäonnistuneista lääketutkimuksista julkaistiin. Kliiniseen tutkimukseen osallistuva ihminen antanut kehonsa käyttöön edistääkseen tieteellistä tutkimusta, mutta siitä ei olekaan hyötyä, jos lääkkeen tutkimukset epäonnistuvat ja epäonnistumisen syytä ei julkaista.

Lääkkeiden ensitutkimuksiin ihmisillä liittyy aina riskejä. Esimerkiksi vuonna 2006 Lontoossa kliinisten tutkimusten faasissa I kuudelle terveelle nuorelle miehelle annettiin immuunipuolustusta tehostavaa vasta-ainetta. Lääke aiheutti kaikille koehenkilöille sytokiinimyrskyn eli voimakkaan tulehdusreaktion, ja kaikki koehenkilöt joutuivat kriittiseen tilaan ja tehohoitoon. (Suntharalingam et al. 2006) PBPK-mallinnuksen kehittyminen voisi mahdollistaa vastaavien tapausten ennustamisen, koska sen tarkoituksena on mallintaa

lääkkeen toimintaa elimistössä. Lääkkeen vaikutuksia ja vaikutusmekanismeja kuvaava oppi on farmakodynamiikka, ja lääkkeen farmakodynamiikan kuvaaminen on yhdistetty ainakin Certaran mallinnusohjelmistoon (Certara 2021b).

Eläinkokeiden eettisyyttä on arvosteltu paljon esimerkiksi siksi, että onnistuneet eläintutkimukset eivät lupaa lääkkeen toimivan myös ihmisellä. Lääketeollisuudessa on tavoitteena vähentää eläinkokeita ja välttää kivun tuottamista eläinkokeissa (Lääketeollisuus ry 2021b). PBPK-mallinnus voisi olla tulevaisuuden ratkaisu lääkekehityksen eettisyyden parantamiseen, koska myös eläinten PBPK-mallinnustyökalut ovat tarkentuneet ja kehittyneet. Tietokonemallinnuksen avulla voidaan korvata, vähentää ja tarkentaa eläinkokeita (Certara 2021a).

4.2 Heikkoudet

PBPK-mallinnuksen monista nykyisistä käyttökohteista ja tulevaisuuden mahdollisuuksista huolimatta sillä on myös heikkouksia. Yhtenä heikkoutena on, että sen tarkentamiseen ja arviointiin tarvitaan dataa lääkkeiden toiminnasta ihmisellä, vaikkakin vähemmän kuin perinteisessäkin tavassa kehittää lääkkeitä. Ihmiskokeitakin siis tarvitaan. Esteet tällaisen datan saamiseen on samat kuin perinteisissäkin lääkekokeissa, esimerkiksi että syöpähoitoihin käytettäviä lääkkeitä ei voida eettisesti testata terveillä ihmisillä pienilläkään annoksilla (Lääketeollisuus ry 2021c).

Mallinnukseen käytettävä ohjelmisto pitää testata huolella, jotta voidaan olla varmoja sen toimivuudesta. On tärkeää, ettei ohjelmisto sisällä virheitä ja että parametrit on spesifioitu asianmukaisesti. Kaupallisissa sovelluksissa tämä on ohjelmistotoimittajan vastuulla. Ohjelmiston pitää olla myös päivitettävissä, kun uutta tietoa ihmiskehosta on saatavilla. (Jones et al. 2015) PBPK-malliin on syötettävä paljon parametreja. Vaikka jokin tai jotkut parametreista ovat virheellisiä, mallinnus ja simulointi tehdään niiden pohjalta. Silloin mallinnus voi mennä vikaan ja tulokset olla vääriä. (Kokki et al. 2014) Mallinnuksen tulos on täysin riippuvainen siihen syötetyn datan laadusta.

Käytöstä muuten yleensä vakuuttunut ryhmä eli tutkijat pitävät huonona puolena tietokoneella suoritettavan lääketestauksen turvallisuutta ja luotettavuutta. Myös terveysteknologian arvioijien keskuudessa yksi huolenaihe käytön lisäämisessä on se, että lääkekehitysprosessi muuttuisi. (EMA 2020a) Nykyään lääke pitää todeta turvalliseksi ja tehoavaksi ennen kuin se saa myyntiluvan (Lääketeollisuus ry 2021e). Pelkona on, että lääkkeille myönnettäisiin myyntilupa ehdollisesti mallinnuksesta saatujen tuloksien mukaan, ja vasta hyväksymisen jälkeen lääkettä tutkittaisiin oikeilta käyttäjiltä kerätyn datan perusteella. Kliininen tutkimusvaihe siirtyisi siis ihmisiin, jotka eivät välttämättä edes tietäisi olevan ensimmäisiä lääkettä käyttäviä ihmisiä, mitä voidaan pitää eettisesti kyseenalaisena. Toimintatavan vaarana on, että lääke todettaisiin simulaatioissa virheellisesti turvalliseksi, ja siten vaaralliselle lääkeaineelle altistuisi suurempi ihmisjoukko kuin kliinisten kokeiden alkuvaiheessa olisi ollut osallistujia. Terveysteknologian arvioijien ehdotuksena onkin, että mallinnusta ja simulointia käytettäisiin vain tietyissä määritellyissä tapauksissa. (EMA 2020a)

Niin kauan kuin on epävarmuutta joko ihmiskehon toiminnasta tai mallinnuksen tarkkuudesta, on simulaatiosta mahdollista saada väärä tulos. Väärä tulos voi myös karsia elävässä ihmisessä toimivan lääkkeen pois jatkotutkimuksilta, jos simulaation mukaan se ei esimerkiksi auttaisi sairauden hoidossa. Esimerkiksi maailman käytetyimmän kipulääkkeen parasetamolin toimintaperiaatetta ei vielääkään tiedetä tarkasti 60 vuoden tutkimuksista huolimatta (Duggan & Scott 2009).

Yhteisiä piirteitä epätarkkojen mallinnusten taustalla on löydetty. Yksi yhdistävä tekijä on, että mallinnuksessa käytettäviä oletuksilla ei ole tarpeeksi tieteellistä näyttöä, jolloin oletukset eivät vastaa elimistön toimintaa. Heikkoa ennustustulosta ennakoi myös se, että mallin perustaksi ei ollut tehty in vivo-kokeita, vaan malli oli rakennettu suoraan in vitro-kokeiden pohjalta. Ennustukset ovat epäonnistuneet myös siksi, että malli joko yli- tai aliarvioi lääkkeen farmakokinetiikkaa tai lääkkeiden yhteisvaikutuksesta syntyviä seurauksia. Heikkoihin ennustustuloksiin johti myös se, että aineenvaihduntaan osallistuvia aineita tai aineenvaihdunnan tuottamia aineita ei ole sisällytetty mukaan malliin. (Zhang et al. 2020)

Heikkouksien tiedostaminen on tärkeää, jotta niihin osataan reagoida ja tutkijat etsiä niihin ratkaisuja. Nykyiset ennustustarkkuudeltaan hyvät farmakokineettiset mallit on kehitetty

epäonnistuneista ennusteista oppimalla. Mallien kehitystyön täytyy kuitenkin perustua reaali maailman tutkimuksista saatuun dataan. Mustalaatikkomenetelmää, eli toivottavan tuloksen antavan mallin kehittämistä ilman, että kukaan tietää miten mallinnus tarkalleen toimii, on vältettävä. (Davies et al. 2020).

4.3 Muut tulevaisuuden näkymät

Ihmiskehon lääkkeen käsittelyyn liittyvät prosessit, varsinkin lääkkeen imeytyminen ja aineenvaihdunta, ovat todella kompleksisia. Voi olla mahdollista, että täydellisen tarkkaa ennustusmallia ei saada aikaan. Ihmisen farmakokineettinen mallinnus on kuitenkin tarkentunut viime vuosinakin huomattavasti, joten tulevaisuuden teknologian kehitys voi tarjota parempaa tarkkuutta ihmisen mallinnukselle. PBPK-mallinnusohjelmistoissa mallin ihmisosaa voi muokata kattavasti tutkimusta varten. Malleja voisi kehittää esimerkiksi keräämällä dataa eri sairauksien aiheuttamista muutoksista ihmisissä, jotta erilaisista sairauksistakin kärsivillä ryhmillä voisi simuloida farmakokinetiikkaa luotettavasti. (Davies et al. 2020)

Pelkän lääkekehitystyön lisäksi mallinnuksen ja simulaation käytön uskotaan lisääntyvän myös muussa terveydenhuoltotyössä. Sairauksien hoidon odotetaan muuttuvan entistä yksilöllisemmäksi, ja jo parhaillaan esimerkiksi reuman ja syövän hoito yksilöllistyy (Lääketeollisuus ry 2021a). PBPK-mallinnus ei ole vielä saavuttanut sellaista tarkkuutta, että kuka tahansa yksilö voitaisiin luotettavasti mallintaa tietokoneelle, eli luoda ihmiselle digitaalinen kaksonen, ja lääkehoito suunnitella sen perusteella. Kuten muussakin ihmisen mallinnuksessa ja simuloinnissa, digitaalinen kaksonen tehdään luomalla prekliinisen datan pohjalta tietokonemalli. Virtuaalisen kaksosen ennustuskykyä on tutkittu, ja teknologian kehittyessä sen uskotaan parantavan esimerkiksi lääkkeen aiheuttamien sydänvaurioiden todennäköisyyden ennustamista. Aihe vaatii kuitenkin lisää tutkimusta, jotta mallinnuksesta tulee tarkempaa ja menetelmä tulee laajempaan tietoisuuteen. (Patel et al. 2018)

Mallia pitää kehittää tulevien tutkimusten pohjalta, esimerkiksi ihmisen aineenvaihdunnasta saadun uuden tutkimustiedon pohjalta. Esimerkiksi jos in vitro -kokeiden, eli eliön tai solun ulkopuolella esimerkiksi koeputkessa tehdyn kokeen perusteella tehty ennuste poikkeaa in vivo -kokeesta, eli elävässä eliössä tehdystä kokeesta, optimoidaan malli niin, että sen toiminta

vastaa in vivo-kokeen tuloksia. Middle-out lähestymistapa tarkoittaa, että mallia arvioidaan ja päivitetään, kun relevanttia tietoa on saatavilla. Lähestymistapa lisää työtä, mikäli ohjelmisto on lääkeyrityksen itse kehittämä ja ylläpitämä. Tutkimukset esimerkiksi annoskoon muutoksista, massatasapainosta, lääkkeiden yhteisvaikutuksista, ruokavaikutuksesta ja farmakogenetiikasta ovat arvokkaita tiedon lähteitä mallin kehitykselle. Kun kerätyn datan kanssa yhdenmukaisesti toimiva PBPK-malli saadaan kehitettyä, toimii se tiedon arkistona ja on voimakas työkalu lääkekehityksessä. Esimerkiksi toistaiseksi ihmisellä tutkimattomia skenaarioita voidaan tutkia turvallisesti tietokonemallissa, ja tulevaisuuden sääntelyn salliessa lisätä tulokset esimerkiksi lääkkeiden tuoteselosteisiin. (Jones et al. 2015)

Tietokoneella suoritettavat lääketutkimukset voisivat tutkijoiden mukaan auttaa vähentämään, tehostamaan ja tarkentamaan kliinisiä lääketutkimuksia. Mallinnuksen hyötynä nähdään varsinkin se, että kliinisiin kokeisiin osallistuvien ihmisten lukumäärää voitaisiin pienentää, ja kliinisistä kokeista puuttuvat ihmisryhmät voitaisiin korvata simuloituilla potilailla. Useat tiedeorganisaatiot ovat täsmentäneet, miten ihmisen simulointia ja mallinnusta voidaan käyttää täyttämään nykyisen tiedon vajavuudet erityisryhmistä. Jotkin tutkijat uskovat lääketeollisuudessa tapahtuvan samanlaisen simuloinnin vallankumouksen kuin esimerkiksi ilmali- ja energia-alalla, tai simuloinnin jopa korvaavan kokonaan kliinisen testauksen. (EMA 2020a) Mallinnuksen ja simuloinnin käyttöönotto lääkealalla vaatii kuitenkin muutoksia toimintakulttuurissa ja uuden monitieteellisen toimintamallin käyttöönoton. (EMA 2019b)

Euroopan lääkeviraston kyselyyn vastanneiden lääkeyhtiöiden mukaan lääketeollisuudessa on tiedostettu erikoisryhmien, kuten lasten, raskaana olevien naisten ja ikääntyneiden, huomioinnin haasteellisuus kliinisissä kokeissa. Yhtiöt olivat yksimielisesti sitä mieltä, että simulointi ja mallinnus on hyödyllistä lääkekehityksessä, koska se vähentää tarpeettoman datan ja varsinkin vältettävissä olevan kliinisen datan syntymistä. Menetelmille on käyttöä läpi lääkkeen elinkaaren, esimerkiksi turvallisuuden ja epäpuhtauksien arvioinnissa, farmakokinetiikan ja liukenemisen mallinnuksessa, lääkkeiden vaikutusten ennakoimisessa lapsiin ja lääkkeen hyväksymisen jälkeisten muutosten tekemiseen oikean elämän datan pohjalta. Lääkeyhtiötkin pitävät mallinnus- ja simulointimetodien hyväksymistä EU- ja kansainvälisellä tasolla välttämättöminä, jotta mallinnuksen mahdollistamat hyödyt saadaan käyttöön. (EMA 2020a)

Yksi Euroopan lääkeviraston viidestä strategisesta tavoitteesta vuosille 2020-2025 on parantaa lääkearvioinnin tieteellistä laatua. Tavoitteen saavuttamisen keinoihin on nostettu ihmisen mallinnuksen ja simuloinnin tarjoamien keinojen optimoiminen. EMA (2020b) ehdottaa käytännön toteutuksen keinoiksi muun muassa mallinnuksen, simuloinnin ja ekstrapoloinnin käytön parantamista läpi tuotteen elinkaaren, ja EU-hankkeissa saavutettavien tuloksien hyödyntämistä. Saavutettuja edistysaskelia on tarkoitus käyttää varsinkin muuten laiminlyötyjen potilasryhmien hyödyksi.

Jotta mallinnus ja simulointi tulisi laajempaan käyttöön, tarvitaan alalle standardeja ja niiden noudattamista sääntelyssä, menetelmän monitieteistä arviointia ja maksajien päätöksiä. Tähän EMA vastaa toimenpiteillä, joiden tarkoituksena on kehittää sääntelyviranomaisille ohjeistusta ja standardeja tekoälyn käytöstä mallinnuksessa ja simuloinnissa. Ehdotuksena on myös edistää mallinnusmenetelmien kehittämistä, niiden kansainvälistä yhdenmukaistamista ja standardoimista, sekä parantaa aiheen parissa työskentelevien henkilöiden keskinäistä tiedonvaihtoa investoimalla EU-tasoisiin osaamiskeskuksiin, joissa mallinnusta ja simulointia voidaan opettaa ja kehittää paremmaksi. (EMA 2020b)

5 JOHTOPÄÄTÖKSET

Ihmiskehon mallintaminen on kehittynyt muiden tieteenalojen vauhdittamana viimeisen 15 vuoden aikana hurjasti. Fysiologiaan pohjautuva farmakokineettinen mallinnus on jo käytössä ainakin osassa lääkeyhtiöitä, mutta PBPK-mallinnuksessa on vielä parantamisen varaa. Mallinnus tarjoaa jo nyt mahdollisuuden korvata lääkkeiden yhteisvaikutusten perinteistä kliinistä tutkimista. Mallinnuksen käyttö muihinkin lääketutkimuksen osiin on myös suuren mielenkiinnon kohde lääketeollisuudessa. Päättökysymys, johon vastausta etsittiin, oli:

- Mitä hyötyä ihmisen mallinnuksesta on lääketeollisuuden T&K-toiminnassa?

Ihmisen mallintamisen käytön hyötyjä löytyi työssä useita, ja mallinnus hyödyttää sekä lääkeyrityksiä että potilaita. PBPK-mallinnus tarjoaa mahdollisuuden turvallisiin ja testattuihin lääkkeisiin ihmisryhmille, joilla lääkkeitä ei voida testata ennen kuin lääkettä oikeasti tarvitaan. Simulaatiossa testaaminen voi olla ainoa vaihtoehto, jotta lääkkeen turvallisuudesta on luotettavaa tietoa ennen sen käyttöä esimerkiksi pienellä lapsella. Mallinnuksen ja simuloinnin käyttö hyödyttäisi siis asiakkaita: lääkkeitä voitaisiin tutkia erilaisilla ihmisillä simulaatiossa turvallisesti, jolloin syntyy lisätietoa lääkkeen turvallisuudesta ja ominaisuuksista.

Kun lääke voidaan testata tarkassa simulaatiossa ennen kliinisiä kokeita, kliiniset kokeet muuttuvat myös turvallisemmiksi koehenkilöille. Tulevaisuudessa saatetaan jopa saavuttaa sellainen mallinnuksen tarkkuus, että kliinisiä tutkimuksia ei tarvita ollenkaan tai ainakin kokeita voidaan suorittaa enemmän virtuaalisilla koehenkilöillä. Mallinnus voi muuttaa lääkekehitysprosessia nopeammaksi ja tehokkaammaksi, mikä hyödyttää lääkealan yrityksiä. Myös eläinten mallinnuksen kehitys mahdollistaa eläinkokeiden vähentämisen tai korvaamisen simuloituilla koe-eläimillä. Eettisempi tutkimustyö tuo mahdollisuuden parantaa yrityksen mainetta ja asiakkaiden mielikuvaa yrityksestä, ja siten auttaa pärjäämään paremmin esimerkiksi rinnakkaisvalmisteiden myynnissä kilpailijoihin verrattuna.

Mallinnus ja simulointi ei ole ihmeratkaisu esimerkiksi lääkkeiden korkeaan hintaan ja huonoon tuotekehityksen onnistumisprosenttiin, mutta se voi olla osana alan muutosta parempaan. Sen avulla voidaan esimerkiksi karsia lääkekehitysprojektien jatkamista kliiniseen vaiheeseen, jos

jo mallinnuksen mukaan lääke ei toimi tai se on liian toksinen ihmiselle. Kliiniset tutkimukset kattavat suuren osan lääkkeen tuotekehityskustannuksista, joten turhien tutkimusten välttäminen säästäisi aikaa ja resursseja.

Vaikka menetelmän ottaminen osaksi tutkimus- ja kehitysprosessia vaatiikin muutoksia organisaatioon ja alkuinvestoinnin uuden ohjelman hankkimisessa ja työntekijöiden kouluttamisessa, se todennäköisesti maksaa itsensä takaisin. Aiheen tarkempi tutkiminen vaatisi pääsyä PBPK:ta tai muuta mallinnusmenetelmää tuotekehityksessä käyttävien yritysten sisäiseen raportointiin, jotta todelliset hyödyt ja haasteet selviäisivät. Yritysten käytännön toiminta voi poiketa kirjallisuudessa kerrotusta ja suositellusta. Tässä työssä hyödynnetyt tutkimukset ovat perustuneet julkisiin tietoihin, jotka eivät välttämättä kerro täyttä totuutta lääkealasta.

6 LÄHTEET

Barrett J.S., Bella Casa Alberighi, O., Läer, S. & Meibohm, B. 2012. Physiologically Based pharmacokinetic (PBPK) Modeling in Children. *Clinical Pharmacology & therapeutics*. Vol. 92, nro. 1, s. 40-49. ISSN: 0009-9236.

Bischoff, K. B., Dedrick, R. L., Zaharko, D. S. & Longstreth, J. A. 1971. Methotrexate Pharmacokinetics. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 60, nro. 8, s. 1128-1133. ISSN: 0022-3549.

Certara. 2021a. Translate pre-clinical data to FIH dosing and determine IVIVE with confidence. [WWW-aineisto]. [Viitattu 1.4.2021]. Saatavissa: <https://www.certara.com/software/simcyp-animal/>

Certara. 2021b. About the Simulator. [WWW-aineisto]. [Viitattu 22.3.2021]. Saatavissa: <https://www.certara.com/software/simcyp-pbpbk/>

Davies M., Jones, R., Grime, K., Jansson-Löfmark, R., Fretland, A., Winiwarter, S., Morgan., P., McGinnity., D. 2020. Improving the Accuracy of Predicted Human Pharmacokinetics: Lessons Learned from the AstraZeneca Drug Pipeline Over Two Decades. *Trends in pharmacological Sciences*. Vol. 41, nro. 6, s. 390-408. ISSN: 0165-6147

DiMasi, J.A., Grabowski, H.G. & Hansen, R.W. 2016. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*. Vol. 47, s. 20-33. ISSN: 0167-6296.

Duggan, S.T., Scott, L.J. 2009. Intravenous Paracetamol (Acetaminophen). *Drugs (New York, N.Y.)*. Vol.69, nro. 1, s. 101-113. ISSN: 0012-6667.

Duodecim terveyskirjasto. 2021. Lääketieteen sanasto, farmakokinetiikka. [WWW-aineisto]. [Viitattu 2.3.2021]. Saatavissa: https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=ltt00820

EMA. 2018. Guideline on the reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation. [WWW-aineisto]. [Viitattu 16.3.2021]. Saatavissa:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-reporting-physiologically-based-pharmacokinetic-pbpc-modelling-simulation_en.pdf

EMA. 2019a. From laboratory to patient: the journey of a medicine assessed by EMA. [WWW-dokumentti]. [Viitattu 16.3.2021]. Saatavissa:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/laboratory-patient-journey-centrally-authorized-medicine_en.pdf

EMA. 2019b. Optimise capabilities in modelling, simulation and extrapolation. [WWW-dokumentti]. [Viitattu 8.3.2021]. Saatavissa:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-ema-regulatory-science-2025-optimize-capabilities-modelling-simulation-extrapolation_en.pdf

EMA. 2020a. Analysis and summaries of public consultation result. [WWW-dokumentti].

[Viitattu 8.3.2021]. Saatavissa: https://www.ema.europa.eu/en/documents/comments/analysis-summaries-public-consultation-results-ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection_en.pdf

EMA. 2020b. EMA Regulatory Science to 2025 Strategic reflection. [WWW-dokumentti].

[Viitattu 8.3.2021]. Saatavissa: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection_en.pdf

Euroopan komissio. 2006. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council. [WWW-aineisto]. [Viitattu 27.3.2021]. Saatavissa: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32006R1901>

FDA. 2018. Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses – Format and content. [WWW-aineisto]. [Viitattu 19.3.2021]. Saatavissa: <https://www.fda.gov/media/101469/download>

Fimea. 2020. Kliinisten lääketutkimusten tilasto 2019. [WWW-aineisto]. [Viitattu 8.4.2021]. Saatavissa:

<https://www.fimea.fi/documents/160140/1288443/Kliinisten+l%C3%A4%C3%A4ketutkimusten+tilasto+2019.pdf/7d736dc2-f551-ac0c-0427-4531036223a4?t=1585813055639>

Fimea. 2021a. Mikä on rinnakkaisvalmiste? [WWW-aineisto]. [Viitattu 8.4.2021]. Saatavissa: <https://www.fimea.fi/-/mika-on-rinnakkaisvalmiste->

Fimea. 2021b. Onko rinnakkaisvalmisteita liian helppo kehittää? [WWW-aineisto]. [Viitattu 12.4.2021]. Saatavissa: <https://www.fimea.fi/-/onko-rinnakkaisvalmisteita-liian-helppo-kehittaa->

Fimea. 2021c. Kuinka paljon alkuperäisvalmisteitä halvempia rinnakkaisvalmisteet ovat? [WWW-aineisto]. [Viitattu 12.4.2021]. Saatavissa: <https://www.fimea.fi/-/kuinka-paljon-alkuperaisvalmisteita-halvempia-rinnakkaisvalmisteet-ovat->

Fimea. 2021d. Lääkkeiden yhteisvaikutukset. [WWW-aineisto]. [Viitattu 13.4.2021]. Saatavissa: https://www.fimea.fi/vaestolle/laakkeiden_turvallisuus/laakkeiden-yhteisvaikutukset

Fimea. 2021e. Lasten lääkehoidon edistäminen. [WWW-aineisto]. [Viitattu 12.4.2021]. Saatavissa: https://www.fimea.fi/vaestolle/lasten_laakehoito/lasten_laakehoidon_edistaminen

Fimea. 2021f. Harvinaislääkkeet. [WWW-aineisto]. [Viitattu 12.4.2021]. Saatavissa: <https://www.fimea.fi/myyntiluvat/myyntilupahakemus/harvinaislaakkeet>

Fleisher D., Li C., Zhou Y., Pao L.H. & Karim A. 1999. Drug, meal and formulation interactions influencing drug absorption after oral administration. *Clinical Pharmacokinetics*. Vol. 36, nro. 3, s. 233–254.

Guo, Y., Chu, X., Parrott, N.J., Brouwer, K.L.R., Hsu, V., Swati, N., Matsson, P., Sharma, P., Noeys, J., Sugiyama, Y., Tatosian, D., Unadkat, J.D., Huang, S., Galetin, A., Hoeben, E., Chen, D., Hartmann, G. & Menzel, K. 2018. Advancing Predictions of Tissue and Intracellular Drug Concentrations Using In Vitro, Imaging and Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling Approaches. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. Vol. 104, nro. 5, s. 865-889. ISSN: 0009-9236.

Hila. 2021. Toiminta ja organisaatio. [WWW-sivu]. [Viitattu 16.3.2021]. Saatavissa: <https://www.hila.fi/toiminta-ja-organisaatio/>

Hwang, T.J., Carpenter, D., Lauffenburger, J.C., Wang, B., Franklin, J. & Kesselheim, A.S. 2016. Failure of Investigational Drugs in Late-Stage Clinical Development and Publication of Trial Results. *JAMA Internal Medicine*. Vol. 176, nro. 12, s. 1826-1833. ISSN: 2186-6106.

Jones, H.M. & Rowland-Yeo, K. 2013. Basic Concepts in Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Drug Discovery and Development. *Pharmacometrics & Systems Pharmacology*. Vol. 2, nro. 8, s.1-12. ISSN: 2163-8306.

Jones, H.M., Chen, Y., Heimbach, T., Parrot, N., Peters, SA., Snoeys, J., Upreti V.V., Zheng, M. & Hall, S.D. 2015. Physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development: A pharmaceutical industry perspective. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. Vol. 97, nro. 3, s. 247-262. ISSN 0009-9236.

Kansaneläkelaitos. 2016. Lääkehaku. [WWW-sivu]. [Viitattu 16.3.2021]. Saatavissa: <https://www.kela.fi/laakehakupalvelu>

Karri, V., Schuhmacher M. & Kumar, V. 2016. Heavy metals (Pb, Cd, As and MeHg) as risk factors for cognitive dysfunction: A general review of metal mixture mechanism in brain. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. Vol. 48, s. 203-213. ISSN: 1382-6689.

Kesisoglou, F. 2020. Can PBPK Modeling Streamline Food effect Assessments? *Journal of clinical pharmacology*. Vol. 60, nro.1, s. 98-104. ISSN: 0091-2700.

Kokki, M., Pasanen, M., Heikkinen, A. & Kokki, H. 2014. Raskauden aikaisen lääketutkimuksen haasteita. *Finnanest*. Vol. 47, nro. 2, s. 142-147. ISSN 0781-4364.

Lampela, R. 2020. Ihmisen kudokset kasvavat maljassa Oulussa, jotta harvinaisiin sairauksiin löytyisi hoito – ”Lääkeyritysten ei ole kannattavaa kehittää niihin lääkkeitä”. *Tekniikka & Talous*. [WWW-aineisto]. [Viitattu 21.3.2021]. Saatavissa: <https://www.tekniikkatalous.fi/uutiset/ihmisen-kudokset-kasvavat-maljassa-oulussa-jotta-harvinaisiin-sairauksiin-loytyisi-hoito-laakeyritysten-ei-ole-kannattavaa-kehittaa-niihin-laakkeita/71a166ee-c32a-43e4-b264-4230fda67b58>

Läkelaki 10.4.1987/395. Saatavissa: <https://finlex.fi/fi/laki/ajantasa/1987/19870395>

Lääketeollisuus ry. 2020. Miksi meillä ei jo ole rokotetta koronavirusta vastaan? [WWW-artikkeli]. [Viitattu 16.3.2021]. Saatavissa:

<https://www.laaketeollisuus.fi/uutishuone/blogit/miksi-meilla-ei-jo-ole-rokotetta-koronavirusta-vastaan.html>

Lääketeollisuus ry. 2021a. Lääke on innovaatio. [WWW-aineisto]. [Viitattu 17.2.2021].

Saatavissa: <https://www.laaketeollisuus.fi/tutkimus-ja-kehitys.html>

Lääketeollisuus ry. 2021b. Lääkekehitys alkaa laboratoriosta. [WWW-aineisto]. [Viitattu 17.2.2021].

Saatavissa: <https://www.laaketeollisuus.fi/tutkimus-ja-kehitys/laaketutkimus-ja-tuotekehitys.html>

Lääketeollisuus ry. 2021c. Kliiniset lääketutkimukset. [WWW-aineisto]. [Viitattu 17.2.2021].

Saatavissa: <https://www.laaketeollisuus.fi/tutkimus-ja-kehitys/kliiniset-laaketutkimukset.html>

Lääketeollisuus ry. 2021d. Lääkkeiden korvattavuus. [WWW-aineisto]. [Viitattu 12.4.2021].

Saatavissa: <https://www.laaketeollisuus.fi/tietoa-laakkeista/laakkeiden-korvattavuus.html>

Lääketeollisuus ry. 2021e. Lääkkeen elinkaari. [WWW-aineisto]. [Viitattu 12.4.2021].

Saatavissa: <https://www.laaketeollisuus.fi/tietoa-laakkeista.html>

Maharaj, A. & Edginton A. 2014. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling and Simulation in Pediatric Drug Development. *CPT Pharmacometrics & Systems Pharmacology*. Vol. 3 nro. 11, s. 1-13. ISSN: 2163-8306.

Maharaj, A.R., Barrett, J.S. & Edginton, A.N. 2013. A Workflow Example of PBPK Modeling to Support Pediatric Research and Development: Case Study with Lorazepam. *The AAPS journal*. Vol. 15, nro. 2, s. 455-464. ISSN: 1550-7416.

Mäkelä, A. 2007. Mallien käytöstä metsän kasvun ennustamisen ja käsittelyjen suunnitteluun.

Metsätieteen aikakauskirja. [Verkkodokumentti]. [Viitattu 3.3.2021]. Saatavissa: <https://www.metsatieteenaikakauskirja.fi/pdf/article6101.pdf>

Miller, N., Reddy, M., Heikkinen, A., Lukacova, V. & Parrot, N. 2019. Physiologically Based pharmacokinetic Modelling for First-in-Human Predictions: An Updated Model Building

Strategy Illustrated with Challenging Industry Case Studies. *Clinical Pharmacokinetics*. Vol. 58, nro. 6, s. 727-746. ISSN 0312-5963

Munos, B. 2009. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nature Reviews Drug Discovery*. Nro. 8, s. 959-968. ISSN: 1474-1776.

Orion. 2021. Lääkekehitys. [WWW-sivu]. [Viitattu 17.2.2021]. Saatavissa: <https://www.orion.fi/tutkimus/laakekehitys/>

Patel, N., Wiśniowska, B., Jamei, M. & Polak, S. 2018. Real Patient and its Virtual Twin: Application of Quantitative Systems Toxicology Modelling in the Cardiac Safety Assessment of Citalopram. *The AAPS Journal*. Vol. 20, nro. 1, s. 1-10. ISSN: 1550-7416.

Perry, C., Davis, G., Conner, T. & Zhang, T. 2020. Utilization of Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Clinical Pharmacology and Therapeutics: an Overview. *Current pharmacology reports*. Vol. 6, nro. 3, s.1-84. ISSN: 2198-641X.

Pfizer. 2021. Näin syntyy uusi lääke. [WWW-dokumentti]. [Viitattu 17.2.2021]. Saatavissa: <https://www.pfizer.fi/tutkimus/nain-syntyy-uusi-laake>

Pharmaceutical Technology. 2020. Top ten pharma companies in 2020. [WWW-artikkeli]. [Viitattu 16.3.2021]. Saatavissa: <https://www.pharmaceutical-technology.com/features/top-ten-pharma-companies-in-2020/>

PhRMA. 2019. 2019 PhRMA Annual Membership Survey. [WWW-aineisto]. [Viitattu 11.4.2021]. Saatavissa: https://www.phrma.org/-/media/Project/PhRMA/PhRMA-Org/PhRMA-Org/PDF/P-R/PhRMA_2019_membership_survey_Final.pdf

PhRMA. 2020. 2020 PhRMA Annual Membership Survey. [WWW-aineisto]. [Viitattu 16.3.2021]. Saatavissa: https://phrma.org/-/media/Project/PhRMA/PhRMA-Org/PhRMA-Org/PDF/P-R/PhRMA_Membership_Survey_2020.pdf

PhRMA. 2021a. About. [WWW-sivu]. [Viitattu 16.3.2021]. Saatavissa: <https://www.phrma.org/About>

PhRMA. 2021b. Members. [WWW-sivu]. [Viitattu 16.3.2021]. Saatavissa: <https://www.phrma.org/About/Members>

Rafols, I., Hopkins, M., Hoekman, J., Siepel, J., O'Hare, A., Perianes-Rodriguez, A. & Nightingale P. 2014. Big Pharma, little science?: A bibliometric perspective on Big Pharma's R&D decline. *Technological Forecasting and Social Change*. Vol. 81, s. 22-38. ISSN 0040-1625.

Riedmaier, A.D., DeMent, K., Huckkle, J., Bransford, P., Stillhart, C., Lloyd, R., Alluri, R., Basu, S., Chen, Y., Dhamankar, V., Dodd, S., Kulkarni, P., Olivares-Morales, A., Peng, C., Pepin, X., Ren, X., Tran, T., Tistaert, C., Heimbach, T., Kesisoglou, F., Christian, W. & Parrott, N. 2020 Use of Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling for Predicting Drug-Food Interactions: an Industry Perspective. *The AAPS journal*. Vol. 22, nro. 6, s. 123-123. ISSN: 1550-7416.

Roche. 2014. The benefits of using modeling and simulation in drug development. [WWW-aineisto]. [Viitattu 8.4.2021]. Saatavissa: <https://www.youtube.com/watch?v=o2ntCRCgpUM>

Saano, V. 1998. Ruoka ja lääkkeet. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*. Vol. 114, nro. 10, s. 1051-1057.

Salonen, N. 2014. Lääkekehitys eilen, tänään ja huomenna. Sic! [WWW-artikkeli]. [Viitattu 16.3.2021]. Saatavissa: https://sic.fimea.fi/4_2014/laakekehitys_eilen_tanaan_ja_huomenna

Seikagaku Corporation. 2021. Process of new drug development. [WWW-aineisto]. [Viitattu 8.4.2021]. Saatavissa: <https://www.seikagaku.co.jp/en/development/flow.html>

Suntharalingam, G., Perry, M.R., Ward, S., Brett, S.J., Castello-Cortes, A., Brunner, M.D. & Panoskaltsis N. 2006. Cytokine Storm in a Phase 1 Trial of the Anti-CD28 Monoclonal Antibody TGN1412. *The New England Journal of Medicine*. Vol. 355, s. 1018-1028.

Taskar, K.S., Reddy V.P., Burt, H., Posada, M.M., Varma, M., Zheng, M., Ullah, M., Riedmaier, A.E., Umehara, K., Snoeys, J., Nakarikariya, M., Chu, X., Beneton, M., Chen, Y., Huth, F., Narayanan, R., Mukherjee, D., Dixit, V., Sugiyama, Y. & Neuhoff, S. 2020. Physiologically-Based Pharmacokinetic Models for Evaluating Membrane Transporter

Mediated Drug–Drug Interactions: Current Capabilities, Case Studies, Future Opportunities, and Recommendations. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. Vol. 107, nro. 5, s. 1082-1115. ISSN: 0009-9236.

Tekes. 2016. Opas lääkkeiden myyntilupavaatimuksista. [WWW-aineisto]. [Viitattu 16.3.2021]. Saatavissa:

https://www.businessfinland.fi/globalassets/julkaisut/327_2016_laakeopas.pdf

Templeton I.E., Jones, N.S. & Musib, L. 2018. Pediatric Dose Selection and Utility of PBPK in Determining Dose. *The AAPS journal*. Vol. 20, nro. 2, s. 1-9. ISSN: 1550-7416.

Viceconti, M., Pappalardo, F., Rodriguez, B., Horner, M., Bischoff, J. & Musuamba Tshinanu, F. 2021. In silico trials: Verification, validation and uncertainty quantification of predictive models used in the regulatory evaluation of biomedical products. *Methods (san Diego, Calif.)*. Vol 185, nro. 1, s. 120-127. ISSN: 1046-2023.

Yellepeddi, V., Rower, J., Liu, X., Kumar, S., Rashid, J. & Sherwin, C.M.T. 2019. State-of-the-Art-Review on Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Pediatric Drug Development. *Clinical Pharmacokinetics*. Vol. 58, nro. 1, s. 1-13. ISSN: 0312-5963.

Zhang, X., Yang, Y., Grimstein, M., Fan, J., Grillo, J. A., Huang, S., Zhu, H. & Wang, Y. 2020. Application of PBPK Modeling and Simulation for Regulatory Decision Making and Its Impact on US Prescribing Information: An Update on the 2018-2019 Submissions to the US FDA's Office of Clinical Pharmacology. *The Journal of Clinical Pharmacology*. Vol 60, nro. 1, s. 160-178. ISSN: 0091-2700.

Zhao P., Zhang L., Grillo J., Liu, Q., Bullock J., Moon, Y., Song, P., Brar, S., Madabushi, R., Wu, T., Booth, B., Rahman, N., Reynolds, K., Gil Berglund, E., Lesko, L., Huang, S. 2010. Applications of Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling and Simulation During Regulatory Review. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. Vol. 89, nro. 2. ISSN: 0009-9236

Zhao, P. 2019. PBPK modelling of induction. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. Vol. 34, nro. 1, s. 11. ISSN: 1347-4367.