Biosimilarer

Potentiellt stora besparingar för hälso- och sjukvården

Biosimilarer

En biosimilar är en likvärdig version av ett biologiskt läkemedel som har förlorat sitt patent. De har potentialen att sänka behandlingskostnaden avsevärt för de ofta dyra biologiska läkemedlen.

Biosimilarer har funnits godkända inom EU sedan 2006 och är, enkelt uttryckt, snarlika kopior på patentlösa biologiska läkemedel som till exempel monoklonala antikroppar eller tillväxthormon. Men eftersom det handlar om biologiska läkemedel blir det lite mer komplicerat än för vanliga kemiska substanser.

Biologiska läkemedel har en aktiv substans som är tillverkad av eller kommer från en levande organism. Moderna biologiska läkemedel tillverkas med hjälp av rekombinant DNA-teknik. Produktionsmetoden innebär en relativt komplicerad process med flera reningssteg vilket leder till att slutprodukten kan variera något mellan olika tillverkningsbatcher. Detta gäller såväl för de biologiska originalläkemedlen som för biosimilarerna.

Inte identiska kopior, därför inte generika

Biosimilarer är alltså inte identiska kopior av originalläkemedlet på samma sätt som generika är det. Biologiska läkemedel, som de monoklonala antikropparna till exempel, är betydligt större och mer komplexa molekyler än vanliga läkemedel. Jämför den kemiska summaformeln för paracetamol: – $C_8H_9NO_2$ –, eller för morfin: – $C_{17}H_{19}NO_3$ – med summaformeln för TNF-afahämmaren infliximab: – $C_{6428}H_{9912}N_{1694}O_{1987}S_{46}$ – så blir det uppenbart. Därför blir också kontrollen för att avgöra om biosimilaren är tillräckligt lika originalet betydligt mer komplicerad än för generika.

Det är nämligen inte bara antalet atomer som måste vara korrekt, molekylen måste dessutom ha den rätta tredimensionella strukturen och den måste modifieras i kroppen på ett liknande sätt som originalet. Små skillnader i dessa parametrar kan ha en avgörande betydelse för både effekt och säkerhet hos alla biologiska läkemedel. Sammantaget innebär detta att de regulatoriska kraven för generiska läkemedel inte är tillräckliga för att säkerställa att produkterna är likvärdiga. Myndigheterna ställer högre krav på biosimilarerna.

Likhet och immunologi måste visas

Inom EU godkänns biosimilarer av det europeiska läkemedelsverket ”European Medicines Agency”, förkortat EMA, precis som andra biologiska läkemedel. Kraven varierar något mellan olika biologiska produktgrupper på grund av deras speciella förutsättningar. Men i grunden handlar det om att ett företag som vill introducera en biosimilar dels måste visa likhet med originalet, så kallad biosimilaritet, och dels måste de visa den nya produktens effekter på immunsystemet, dess immunogenicitet.

Biosimilaritet visas genom direkt jämförande prekliniska och kliniska studier mot referensprodukten. Däremot behövs inte fullständiga kliniska program som styrker den nya produktens effekt så länge det går att belägga en hög grad av likhet med referensprodukten. Inte heller behöver biosimilaren alltid studeras på alla indikationer som originalet har utan myndigheten bedömer från fall till fall om indikationer kan extrapoleras till biosimilaren utifrån den biosimilaritet som är visad. Här skiljer sig olika läkemedelsmyndigheter åt i sin syn där europeiska EMA menar att extrapolering av indikationer är en logisk konsekvens av konceptet biosimilaritet, medan till exempel den kanadensiska myndigheten är betydligt mer försiktig.

Eftersom biologiska läkemedel är stora molekyler finns det en större risk för immunologiska reaktioner som allergi eller anafylaktisk chock än vid traditionella läkemedel. Dessutom finns risken att patienter utvecklar antikroppar mot behandlingen som minskar eller helt eliminerar den avsedda effekten.

> ***...extrapolering av indikationer är en logisk konsekvens av konceptet biosimilaritet...***

För att säkerställa att patienterna inte drabbas av sådana immunologiska reaktioner i högre utsträckning än för originalet måste den nya produktens immunogenicitet studeras i särskilda kliniska studier.

För biologiska läkemedel kräver EMA alltid att företaget följer upp och hanterar säkerhetsdata efter godkännandet och detta gäller naturligtvis även för biosimilarer.

Detaljerade uppgifter om resultaten från de jämförande kliniska studierna, immunogenicitetsstudier liksom från prekliniska studier och uppgifter om produktionskvalitet för varje godkänd biosimilar finns på EMA:s webbplats www.ema.europa.eu

Byts inte ut på apoteket

Utbytbarhet på apotek är en nationell fråga och Läkemedelsverket anser inte att biologiska läkemedel ska vara utbytbara på apotek i Sverige. Skälen till det är dels att täta produktbyten skulle försvåra den långsiktiga säkerhetsuppföljningen av de enskilda produkterna och dels att den praktiska kringutrustningen kan skilja sig åt mellan biosimilara produkter. Det finns till exempel inget krav på att injektions-utrustningen måste vara identisk för en biosimilar jämfört med originalet och för patienter som behandlar sig själva kan det ställa till problem, menar Läkemedelsverket.

Myndigheten anser dock inte att det finns något principiellt hinder för byte mellan original och biosimilar, eller tvärtom, på förskrivarens ansvar.

Potentiellt stora besparingar för vården

Eftersom biosimilarer kräver avsevärt mer klinisk forskning och är betydligt svårare att tillverka än generika är det förväntade prisraset vid lanseringen av biosimilarer mindre än vid generikaintroduktioner. Men de kommer ändå att kunna innebära stora besparingar för vården. Främst eftersom biologiska läkemedel ofta är förhållandevis dyra.

Exempelvis var TNF-alfahämmaren Remicade (infliximab) den svenska slutenvårdens mest kostsamma läkemedel 2014 och användes för cirka 600 miljoner kronor totalt i Sverige. Sammantaget används biologiska läkemedel i svensk sjukvård för många miljarder kronor varje år. I takt med att patenten för dem går ut kan likvärdiga biosimilarer ge patienter och vård samma nytta till en lägre kostnad.

Pekka Kurki, EMA:s expertgrupp på biosimilarer:

”Biosimilarer kommer att bli lika viktiga som generika”

Biosimilarerna kommer att innebära lika stora besparingar för hälso- och sjukvården som generika har gjort. Det menar Pekka Kurki, biosimilarexpert vid både det finska och det europeiska läkemedelsverket.

De främsta fördelarna med biosimilarer är att de är billigare och tryggar tillgången till respektive substans på marknaden. Samtidigt är nackdelarna få. Det menar Pekka Kurki, forskningsprofessor vid det finska läkemedelsverket, reumatolog, immunolog och mångårig expert i EMA:s biosimilargrupp där han även satt som ordförande 2004 – 2007.

– Om vi har gjort vårt arbete riktigt så finns inga nackdelar jämfört med originalpreparatet, men de har ju förstås samma nackdelar som originalet, säger han.

Många förskrivare känner en tveksamhet inför att biosimilarer inte behöver genomgå kliniska tester på alla indikationer som de sedan får. Istället kan vissa indikationer extrapoleras av det europeiska läkemedelsverket utifrån studier av biosimilaritet och ett mindre antal kliniska studier. Men det är ingenting konstigt, menar Pekka Kurki.

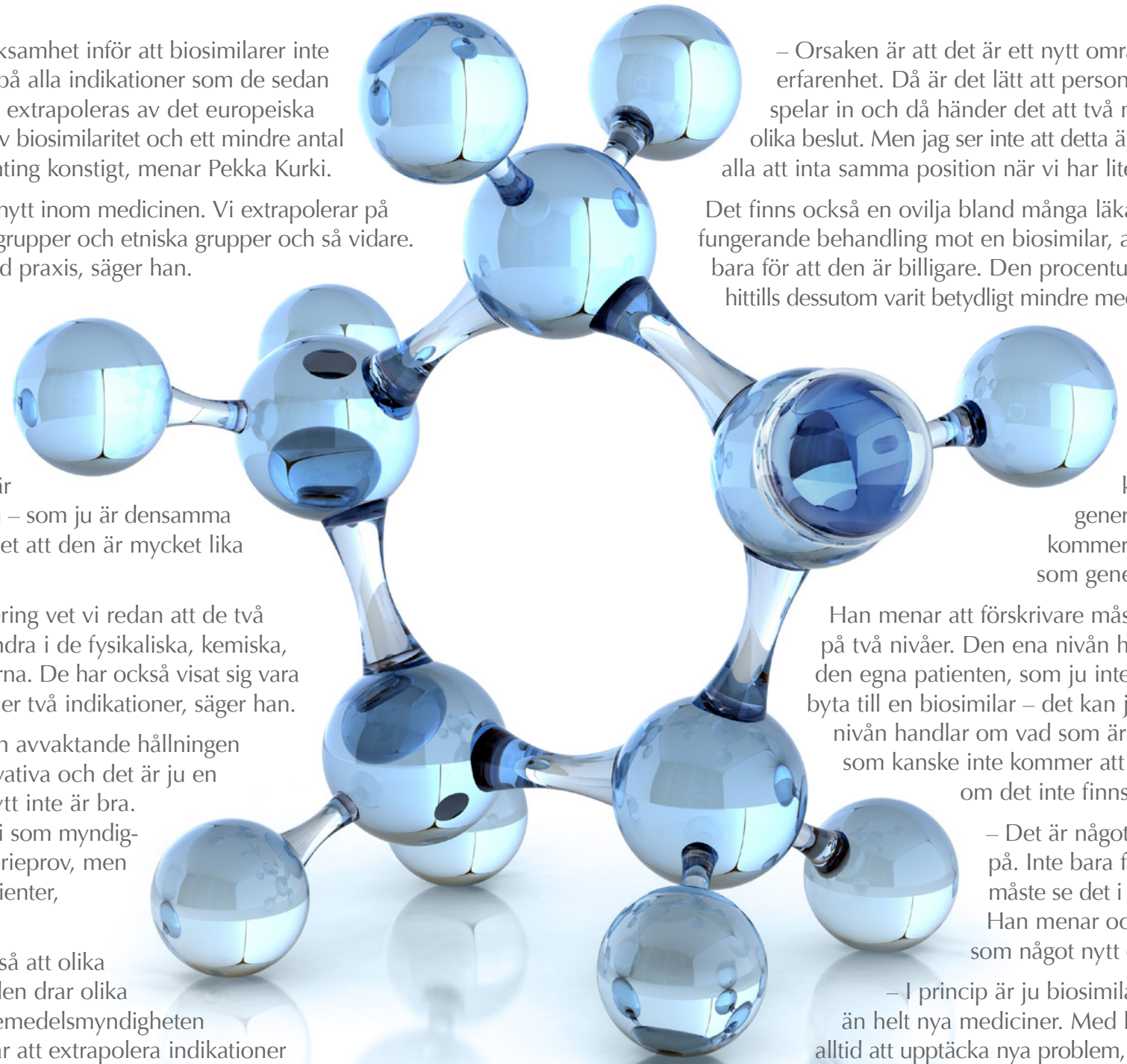
– Extrapolering är inte någonting nytt inom medicinen. Vi extrapolerar på varje medicin mellan olika åldersgrupper och etniska grupper och så vidare. Det är en välkänd och accepterad praxis, säger han.

Läkare måste förstå att det är helt olika principer som styr godkännandet av originalet och biosimilaren, menar han. Originalet måste visa effekt och säkerhet vid varje indikation, medan det för biosimilaren inte är nödvändigt att visa att substansen – som ju är densamma – är effektiv och säker utan istället att den är mycket lika originalet.

– När vi börjar tala om extrapolering vet vi redan att de två medicinerna är mycket lika varandra i de fysikaliska, kemiska, strukturella och funktionella testerna. De har också visat sig vara lika effektiva och säkra vid en eller två indikationer, säger han.

Men samtidigt kan han förstå den avvaktande hållningen hos läkarna. – Kliniker är konservativa och det är ju en vettig inställning eftersom allt nytt inte är bra. Jag kan förstå hur de resonerar. Vi som myndighet tittar på statistik och laboratorieprov, men läkaren har ju ansvar för sina patienter, säger han.

Ett komplicerande faktum är också att olika godkännandemyndigheter i världen drar olika slutsatser. Den kanadensiska läkemedelsmyndigheten menar till exempel att det inte går att extrapolera indikationer på det sätt som den europeiska myndigheten gör. Men inte heller det tycker Pekka Kurki är något konstigt.



– Orsaken är att det är ett nytt område där vi inte har så mycket erfarenhet. Då är det lätt att personliga aspekter och traditioner spelar in och då händer det att två myndigheter kan komma till olika beslut. Men jag ser inte att detta är ett stort problem. Vi kommer alla att inta samma position när vi har lite mer erfarenhet, säger han.

Det finns också en ovilja bland många läkare kring tanken att byta en fungerande behandling mot en biosimilar, att göra en så kallad ”switch” bara för att den är billigare. Den procentuella kostnadsminskningen har hittills dessutom varit betydligt mindre med biosimilarer än med generika.

– Men man måste komma ihåg att de biologiska läkemedlen i allmänhet är betydligt mycket dyrare så den absoluta besparingen i kronor är mycket större än för generika. För hälso- och sjukvården kommer biosimilarer att bli lika viktiga som generika, säger Pekka Kurki.

Han menar att förskrivare måste se frågan om biosimilarer på två nivåer. Den ena nivån handlar om vad som är bra för den egna patienten, som ju inte egentligen tjänar något på att byta till en biosimilar – det kan ju bara bli lika bra. Den andra nivån handlar om vad som är bra för alla andra patienter som kanske inte kommer att få tillgång till nya mediciner om det inte finns mer pengar.

– Det är något som klinikerna måste fundera på. Inte bara för en enskild patient utan de måste se det i ett större perspektiv, säger han. Han menar också att rädslan för biosimilarer som något nytt och osäkert är obefogad.

– I princip är ju biosimilarer både enklare och tryggare än helt nya mediciner. Med helt nya mediciner riskerar vi alltid att upptäcka nya problem, men med biosimilarerna antar vi att det inte kommer att uppstå några nya problem, även om vi naturligtvis inte kan garantera det, säger Pekka Kurki.

Fördelar

Biosimilarer har flera fördelar:

Kostnad. Den mest uppenbara fördelen är att biosimilarer sänker kostnaden för behandling med biologiska läkemedel. Lägre kostnader innebär att fler patienter kan behandlas eller att resurser kan frigöras till annan vård.

Försörjning. Med flera likartade produkter från olika tillverkare på marknaden blir systemet inte lika sårbart om någon tillverkare drabbas av produktionsproblem. Biosimilarer får fortsätta säljas även om referensprodukten inte längre finns kvar på marknaden.

Produktion. Eftersom biosimilarerna är framtagna 10-15 år senare än originalen är de ofta tillverkade med nyare metoder och modernare teknik än originalen vilket kan innebära att de är renare och har en lägre variation mellan tillverkningsbatcher jämfört med originalet.

Nackdelar

Biosimilarer har också nackdelar:

Erfarenhet. Den samlade erfarenheten av biosimilarer är från början, med nödvändighet, inte lika stor som för originalprodukterna. Det tar tid att få både den kliniska och den säkerhetsmässiga erfarenheten av en ny produkt.

Utbytbarhet. Eftersom biosimilarer inte är med på listan över utbytbara läkemedel i Sverige måste behandlande läkare själv aktivt välja mellan originalprodukt och biosimilar vid behandlingsstart av nya patienter samt själv avgöra och ansvara för om ett byte ska göras för befintliga patienter. Det skulle kunna göra att det tar längre tid innan patienter och vård kan dra full nytta av den ekonomiska potential som biosimilarer kan frigöra.

Godkända biosimilarer i EU och deras godkännandedatum

Erytropoetin, B03XA01		
Abseamed	Medice Arzneimittel Pütter	2007-08-28
Binocrit	Sandoz	2007-08-28
Epoetin Alfa Hexal	Hexal	2007-08-28
Retacrit	Hospira	2007-12-18
Silapo	Stada	2007-12-18
Filgrastim, L03AA02		
Accofil	Accord Healthcare	2014-09-18
Biograstim	AbZ-Pharma	2008-09-15
Filgrastim Hexal	Hexal	2009-02-06
Grastofil	Apotex	2013-10-18
Nivestim	Hospira	2010-06-08
Ratiograstim	Ratiopharm	2008-09-15
Tevagrastim	Teva	2008-09-15
Zarzio	Sandoz	2009-02-06
Follitropin alfa, G03GA05		
Bemfola	Finox Biotech	2014-03-27
Ovaleap	Teva	2013-09-27
Infliximab, L04AB02		
Inflectra	Hospira	2013-09-10
Remsima	Celltrion Healthcare	2013-09-10
Insulin glargine, A10AE04		
Abasaglar (fd Abasria)	Eli Lilly	2014-09-09
Somatropin, H01AC01		
Omnitrope	Sandoz	2006-04-12

För en mer utförlig lista besök www.ema.europa.eu

	Generika	Biosimular	Referensläkemedel
Storlek och struktur på molekylen.	Liten, enkel struktur.	Stor, 100-1000 gånger större. Komplex 3D struktur.	Stor, 100-1000 gånger större. Komplex 3D struktur.
Produktionsprocess	Kemisk	Syntes i levande celler (biologisk variabilitet)	Syntes i levande celler (biologisk variabilitet)
Stabilitet	Stabil	Instabil. Förvaring +2° – -8°	Instabil. Förvaring +2° – -8°
Utvecklingstid	Ca: 3 år	Ca: 6–9 år	Ca: 10–15 år
Kliniska studier	Bioekvivalens	FAS I och III studier	FAS I och III studier
Registrering	Förkortad procedur	EMA, central procedur	EMA, central procedur
Säkerhetsuppföljning (Risk Management Plan)	Nej	Ja	Ja
Investering efter registrering	Låg	Medel	Hög
Besparingspotential	Hög	Hög	
LVs utbytbarhetslista	Ja	Nej	Nej

Referenser, källor:

Bengt Ljungberg, *senior vetenskaplig rådgivare, Läkemedelsverket.*

Guideline on similar biological medicinal products. *2015-04-30. Doc. Ref. CHMP/437/04 Rev 1.*

Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. *008-04-01. Doc. Ref. EMEA/CHMP/BMWP/1434 27/2006.*

Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use. *2012-12-01. Doc. Ref. EMA/CHMP/BMWP/86289/2010.*

European Comission: Consesus Information Paper 2013. *What you need to know about Biosimilar Medicial Products.*

Wiese M et al. Biosimilars: the science of extrapolation. Blood. *2014;124(22):3191-3196.*

Scott BJ et al. Biosimilar Monoclonal Antibodies: *A Canadian Regulatory Perspective on the Assessment of Clinically Relevant Differences and Indication Extrapolation. J Clin Pharm 2015;55(S3):S123-S132.*

Kurki P. Biosimilars for prescribers. *GaBI Journal 2015;4(1):33-5.*

"Biosimilars" bedöms inte vara utbytbara, *Pressmeddelande Läkemedelsverket 2007-03-15.*

FGL

FÖRENINGEN FÖR
GENERISKA
LÄKEMEDEL

Föreningen för Generiska Läkemedel
Box 30243, 104 25 Stockholm
Telefon 08-618 15 00 | www.generikaforeningen.se

© FGL 2015. Text: Fredrik Hedlund. Form: Gusterman Grafisk Form & Original. Bilder från Schutterstock.