

PUBLICERAD I NUMMER 2/2017

TEMAN

Biosimilarpreparat – ett beaktansvärt alternativ

Niklas Ekman / Publicerad 12.6.2017



© iStock/evgenyatamanenko

Biologiska läkemedel är effektiva, men ofta också mycket dyra. Biosimilarerna har utvecklats till att vara

likartade och kliniskt likvärdiga med referenspreparatet. De erbjuder kostnadseffektiva alternativ till originalläkemedlen.

De biologiska läkemedlens andel bland läkemedlen på marknaden växer kraftigt. Till följd av tillväxten ökar också läkemedelskostnaderna. Biosimilarerna erbjuder ett kostnadseffektivt och kliniskt likvärdigt alternativ till originalläkemedlen.

Utvecklingen av ett biosimilarpreparat avviker från den innovativa läkemedelsutvecklingen genom att ändamålet vid varje fas är att påvisa att biosimilaren är likartad med det originalläkemedel som fungerar som referenspreparat. Tillgången på biosimilarer förväntas medföra konkurrens på marknaden för biologiska läkemedel. Genom konkurrens kan besparingar i läkemedelskostnaderna uppnås utan att användningen av dessa läkemedel behöver begränsas av ekonomiska skäl.

Biologiska läkemedel

Biologiska läkemedel har visat sig vara mycket effektiva i behandlingen av många sjukdomar. För närvarande är ca 11 procent av de saluförda läkemedlen biologiska läkemedel, och i framtiden väntas andelen stiga. Samtidigt har också läkemedelskostnaderna ökat år för år. De biologiska läkemedlen är betydligt dyrare än de traditionella läkemedlen. För att hålla läkemedelskostnaderna på en hållbar nivå måste de biologiska läkemedlens pris sänkas eller deras användning begränsas.

Vad är en biosimilar?

En biosimilar är ett biologiskt läkemedel som har utvecklats till att vara likartat och kliniskt likvärdigt med ett biologiskt originalläkemedel (referenspreparat) godkänt inom EU genom en fullständig ansökan om försäljningstillstånd.

När originalläkemedlets dokumentskydd löpt ut kan utvecklare av biosimilarläkemedel ansöka om försäljningstillstånd för biosimilarer genom att delvis utnyttja informationen om effekten och säkerheten hos originalläkemedlets aktiva substans. Biosimilarerna innehåller en ny version av den aktiva substansen i originalläkemedlet. Det är inte möjligt att producera en analytiskt identisk kopia, däremot kan ett kliniskt likvärdigt läkemedel produceras. Förhoppningen är att biosimilarerna ska kunna erbjuda en lösning på de stigande läkemedelskostnaderna genom att införa en sund konkurrens också på marknaden för biologiska läkemedel.

Vad används biosimilarerna till?

En biosimilar är ett alternativ till originalläkemedlet. Administreringsvägen och doseringen av biosimilaren är desamma som för originalläkemedlet. Vanligtvis är också indikationerna desamma. Utvecklaren av biosimilaret söker emellertid inte nödvändigtvis försäljningstillstånd för originalläkemedlets alla indikationer, så vissa skillnader i biosimilarets och originalläkemedlets indikationer kan förekomma.

Biosimilarernas utvecklingsfilosofi

Biologiska läkemedel produceras i levande celler. Därför förekommer det hos alla biologiska läkemedel en viss variation i kvalitetsegenskaperna mellan olika produktionssatser. Den här satsvisa variationen observeras både i originalläkemedel och i biosimilarer.

Utvecklingen av ett biosimilarläkemedel skiljer sig markant från utvecklingen av ett innovativt originalläkemedel. Utvecklingsarbetet börjar med utvecklaren av biosimilarläkemedlet gör omfattande undersökningar av så många produktionssatser av referenspreparatet som möjligt. Syftet är att utreda referenspreparatets kvalitetsegenskaper och den naturliga satsvisa variationen i kvalitetsegenskaperna. På basis av denna information går det att bestämma gränserna för de kritiska kvalitetsegenskaperna hos biosimilarläkemedlet under utveckling.

Produktionsprocessen för ett biosimilarpreparat utvecklas i syfte att uppnå likhet med originalläkemedlet. Bland annat planeras valet av produktionscell, cellodlingsförhållandena och principen för rening av den aktiva substansen noggrant för att slutresultatet ska vara ett läkemedel som till alla sina kritiska kvalitetsegenskaper är mycket likt referenspreparatet. När utvecklingen av produktionsprocessen har slutförts påvisas likheten mellan biosimilaren och referenspreparatet i omfattande analytiska, funktionella och kliniska studier.

Utgångspunkter för påvisande av likhet

Det är i sig en större utmaning att påvisa likhet mellan två olika preparat än att påvisa likhet mellan två versioner av samma produkt efter en förändring i produktionsprocessen. Båda jämförbarhetsstudierna baserar sig emellertid på samma vetenskapliga principer. Målet är att påvisa att de två versionerna av den aktiva substansen är jämförbara och kliniskt likvärdiga. I fråga om processförändringar är jämförelseobjektet den aktiva substansen före och efter processförändringen.

I utvecklingen av biosimilarer jämförs de aktiva substanserna i biosimilaren och referenspreparatet. Det finns över tio års erfarenhet av

jämförbarhetsstudier av biosimilarer och erfarenhet från över två årtionden när det gäller processförändringar för bioteknologiska läkemedel. Tillverkarna av biologiska läkemedel och myndigheterna har alltså lång erfarenhet av att utföra jämförbarhetsstudier och av att utvärdera resultaten av dem.

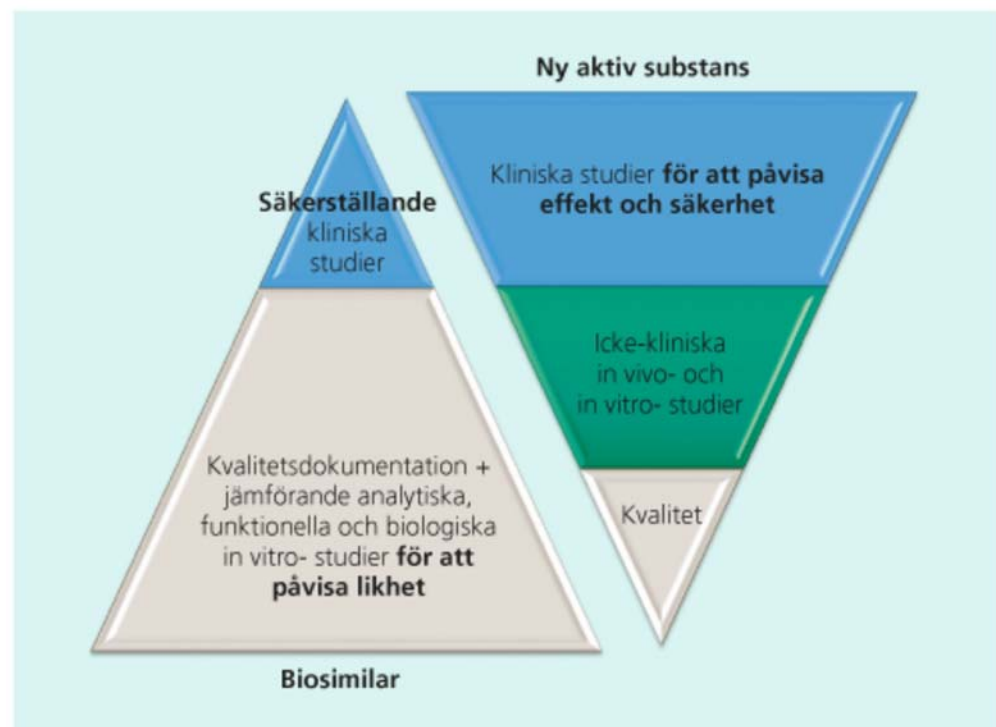
Biosimilariteten säkerställs i omfattande jämförbarhetsstudier

Utgångspunkten för jämförbarhetsstudierna är en grundlig fysikokemisk jämförelse mellan biosimilaren och referenspreparatet. Det kan vara svårt att analysera stormolekylära proteiner, men genom att använda moderna sofistikerade analysmetoder kan man noggrant beskriva detaljerna i proteinernas struktur. För att kunna säkerställa en täckande jämförelse används dessutom ortogonala analysmetoder, vilket innebär att samma kvalitetsegenskap undersöks med flera olika analytiska metoder.

Utredningar av bindningsegenskaper och cellbaserade in vitro bioaktivitetsstudier ingår som en viktig del i jämförbarhetsstudierna. Samma analyser kan också utnyttjas till att förstå betydelsen av observerade skillnader i de fysikokemiska resultat. Det görs många olika slags funktionella in vitro studier: när det gäller exempelvis monoklonala antikroppar kan de vara tiotals.

Efter de omfattandefysikokemiska och biologiska jämförbarhetsstudierna säkerställs biosimilariteten i kliniska farmakokinetiska undersökningar och slutligen i jämförande effekt- och säkerhetsstudier (**figur 1**). I motsats till situationen när ett originalläkemedel utvecklas är effekten och säkerheten hos den aktiva substansen redan känd vid utvecklingen av biosimilarläkemedlet. Därför behöver inte förhållandet mellan risk och nytta för biosimilarets aktiva substans bedömas på nytt. . Ändamålet med effekt- och säkerhetsstudierna är att säkerställa att den likhet som påvisats i fysikokemiska och funktionella studier också realiserar kliniskt. I studierna jämförs läkemedlens effekt, men också säkerheten hos biosimilaren och originalläkemedlet, inklusive immunogeniciteten.

Figur 1. Utvecklingen av en biosimilar och av ett läkemedel som innehåller en ny aktiv substans skiljer sig markant från varandra.



Effekt- och säkerhetsstudien görs ofta i endast i en känslig indikation. På basis av den aktiva substansens verkningsmekanismer och resultaten från jämförbarhetsstudierna bedömer man från fall till fall om effekten och säkerhetsresultaten kan extrapoleras också till originalläkemedlets andra eventuella indikationer. Om läkemedlets verkan i de olika indikationerna förmedlas via samma receptorer är det vanligen möjligt att extrapolera resultaten.

För biosimilarer, liksom också för övriga biologiska läkemedel, görs en riskhanteringsplan. I riskhanteringsplanen för biosimilarer beaktas de konstaterade och de möjliga riskerna hos originalläkemedlet och säkerställs att den sökandes läkemedelssäkerhetssystem fungerar. Vid behov kan den sökande också åläggas att exempelvis göra registerundersökningar.

Biosimilarer med försäljningstillstånd i Finland och Europa

Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) kommitté för humanläkemedel (CHMP) utvärderar centraliserat alla bioteknologiskt producerade läkemedel, inklusive biosimilarpreparaten. Finland har aktivt deltagit i utvärderingen av biosimilarer. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet och dess föregångare Läkemedelsverket har varit ansvarig utvärderingsmyndighet i flera ansökningar om biosimilarer.

I mars 2017 hade 26 biosimilarpreparat ett gällande försäljningstillstånd. Av dem är 11 till salu i Finland, inklusive den första insulin glarginbiosimilaren (Abasaglar) (**tabell 1**). Däremot är den första etanerceptbiosimilaren (Benepali) ännu inte till salu i Finland.

Tabell 1. Biosimilarer med försäljningstillstånd inom EU i mars 2017.

Handelsnamn	Aktiv substans	Referenspreparat
Thorinane	enoxaparin	Clexane
Inhixa	enoxaparin	Clexane
Abseamed	epoetin alfa	Eprex
Binocrit *	epoetin alfa *	Eprex *
Epoetin Alfa Hexal	epoetin alfa	Eprex
Retacrit *	epoetin zeta *	Eprex *
Silapo	epoetin zeta	Eprex
Benepali	etanercept	Enbrel
Accofil *	filgrastim *	Neupogen *
Filgrastim Hexal	filgrastim	Neupogen
Grastofil	filgrastim	Neupogen
Nivestim *	filgrastim *	Neupogen *
Ratiograstim *	filgrastim *	Neupogen *
Tevagrastim	filgrastim	Neupogen
Zarzio *	filgrastim *	Neupogen *
Bemfola *	follitropin alfa *	GONAL-f *
Ovaleap	follitropin alfa	GONAL-f
Flixabi	infliximab	Remicade
Inflectra *	infliximab *	Remicade *
Remsima *	infliximab *	Remicade *
Abasaglar *	insulin glargin *	Lantus *
Lusduna	insulin glargin	Lantus
Truxima	rituximab	MabThera
Omnitrope *	somatropin *	Genotropin *
Movymia	teriparatid	Forsteo
Terrosa	teriparatid	Forsteo

Information om kvaliteten, effekten och säkerheten hos de godkända biosimilarer hittas i EMAs offentliga utvärderingsrapporter (EPAR – European Public Assessment Report).

Framtidsutsikter

Det finns över 10 års erfarenhet av biosimilarer inom EU. Tills vidare har inga sådana biverkningar konstaterats som inte är kända också hos referenspreparatet. Ingen biosimilar har heller dragits bort från marknaden av myndigheterna.

Utvecklingen av de analytiska metoderna har gjort det lättare att noggrant analysera stora och komplexa proteiner, såsom antikroppar. Det här möjliggjorde för sin del beviljandet av försäljningstillståndet för den första antikroppsbiosimilaren, infliximab (Remsima/Inflectra) år 2013. Sedan det första lyckade utvecklingsarbetet har försäljningstillstånd beviljats åt flera andra biosimilarantikroppar och antikroppsliknande fusionsproteiner **(tabell 1)**.

Inom den närmaste framtiden förväntas det finnas en kliniskt likvärdig biosimilar till alla de för närvarande mest sålda biologiska preparaten. Genom konkurrens kan avsevärda besparingar i läkemedelskostnaderna uppnås, utan att användningen av de dyra men effektiva biologiska läkemedlen behöver begränsas. Kostnadsbesparingarna kan dessutom möjliggöra ibruktagandet av nya innovativa läkemedel. En förutsättning är emellertid att de nuvarande och de kommande biosimilarna tas omfattande i bruk, inte bara på sjukhus utan också för patienter i den öppna vården.



Niklas Ekman

FD

Specialforskare, Fimea

MER OM ÄMNET

Teman

(<http://sic.fimea.fi/web/sv/kolumnerna/teman>)

Teman

(<http://sic.fimea.fi/web/sv/kolumnerna/teman>)

LITTERATUR

Biosimilarer. www.fimea.fi (http://www.fimea.fi/web/sv/lakemedelssakerhet_och_information/biosimilarer)

Europeiska läkemedelsmyndighetens biosimilaranvisningar. www.ema.europa.eu (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c)

Europeiska läkemedelsmyndighetens offentliga utvärderingsrapporter (EPAR). www.ema.europa.eu (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)