

Godkännande och uppföljning av biosimilarer

Information om biosimilarer från Läkemedelsverket

Termer och begrepp

Aktiv substans – beståndsdel i ett läkemedel som ger det dess medicinska effekt.

AUP – apoteksaktörens utförsäljningspris i kronor.

Batch/batchnummer – batch betyder tillverkningsbatch och batchnummer är den siffer- och/eller bokstavskombination som identifierar och gör att man kan spåra en viss tillverkningsbatch.

Beredningsform – olika former för hur ett läkemedel kan tillföras kroppen, till exempel via tablett, injektionsvätska eller plåster.

Biologiskt läkemedel – ett biologiskt läkemedel är ett preparat vars aktiva substans har producerats i eller renats fram ur material av biologiskt ursprung (levande celler eller vävnad).

Biosimilar – är ett biologiskt läkemedel som innehåller en version av den aktiva substans som finns i ett redan godkänt biologiskt läkemedel (referensläkemedlet). För att en biosimilar ska godkännas krävs att den är jämförbar med referensläkemedlet avseende kemiska egenskaper (till exempel molekylstruktur och föroreningar), biologisk aktivitet och den ska även ha likvärdiga egenskaper avseende farmakokinetik och farmakodynamik samt likvärdig säkerhet och effekt.

DDD – Definierad dygnsdos – DDD för ett läkemedel är den förmodade medeldosen till vuxna vid underhållsbehandling vid läkemedlets huvudindikation. Det är en så kallad teknisk jämförelsenhet som möjliggör jämförelser av läkemedelsförskrivning över tiden och mellan olika områden, t ex länder.

Generiskt läkemedel – läkemedel med samma aktiva substans som ett referensläkemedel och där läkemedlet har visats likvärdiga och de har samma beredningsform och samma styrka.

Godkänd indikation – det sjukdomstillstånd för vilket ett läkemedel godkännts för marknadsföring av Läkemedelsverket eller den europeiska motsvarigheten, European Medicines Agency (EMA).

Immunogenicitet – är egenskapen hos en substans att ge upphov till ett immunsvär. Biologiska läkemedel kan ge upphov till antikroppar som kan vara neutraliserande och leda till att läkemedlet får sämre eller ingen effekt.

Läkemedelsförmånerna – ett läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna är subventionerat och ingår i högkostnadsskyddet vilket begränsar hur mycket en kund behöver betala för sina läkemedel.

Nyinsättning – första gången en patient behandlas med en viss substans.

Periodens vara – den läkemedelsförpackning som är tillgänglig, har lägst pris inom varje utbytesgrupp och förpackningsstorleksgrupp och som apoteken ska erbjuda sina kunder. Periodens vara utses av TLV.

Off label – användning av godkända läkemedel utanför godkänd indikation.

Originalläkemedel – det första läkemedlet på marknaden som innehåller en viss aktiv substans. Dessa läkemedel har patentskydd och utsätts därmed inte för konkurrens av generiska motsvarigheter under ett antal år.

Referensläkemedel – ett läkemedel som sedan tidigare finns godkänt för försäljning som baseras på fullständig dokumentation avseende effekt och säkerhet. Inför ansökan om godkännande för ett annat läkemedel innehållande samma aktiva substans, generika eller biosimilar, görs jämförelser mot ett referensläkemedel för att visa likvärdig effekt och säkerhet.

Rekvisitionsläkemedel – läkemedel som används inom slutenvården.

Slutenvård – ett annat ord för den vård och behandling (exempelvis läkemedelsbehandling), som sker med patienten inlagd på sjukhus.

Subvention – den del av kostnaden för ett läkemedel, en tandvårdsåtgärd eller en förbrukningsartikel som staten betalar.

Switch – ett av förskrivare initierat byte mellan referensläkemedel och biosimilar eller mellan olika biosimilarer hos patienter under pågående behandling. Multipel switch innebär flera byten mellan biosimilar och referensläkemedel eller mellan biosimilarer.

Syntetiskt läkemedel – kemiskt framställda läkemedel, i motsats till biologiska läkemedel som har biologiskt ursprung.

Utbytbara läkemedel – läkemedel som Läkemedelsverket har bedömt är utbytbara med varandra eftersom de innehåller samma aktiva substans, i samma beredningsform och med samma styrka och ger samma medicinska effekt.

Öppenvård – vård som sker utanför sjukhus. När det gäller läkemedelsbehandling innebär det att patienten hämtar ut läkemedel på recept för användning utanför sjukhus (jmf slutenvård).

Innehåll

Termer och begrepp	2
Sammanfattning	5
Summary in English.....	6
1 Vad är ett biologiskt läkemedel?	7
2 Vad är en biosimilar?	8
3 Hur godkänns biologiska läkemedel och biosimilarer?	9
3.1 Immunogenicitet	10
3.2 Extrapolering till annan indikation	10
4 Hur följs biologiska läkemedel upp efter godkännande?	12
4.1 Säkerhetsövervakning	12
4.2 Riskhanteringsplan	12
4.3 Spontanrapportering av läkemedelsbiverkningar och periodiska säkerhetsrapporter	13
4.4 Ytterligare övervakning och svart triangel	13
5 Inom vilka terapiområden används biosimilarer?	14
6 Vad är skillnaden mellan generiska läkemedel och biosimilarer?	15
7 Byte från referensläkemedel till biosimilar under pågående behandling – ”switch”	17
7.1 Kliniska studier relaterade till ”switch”	17
8 Utbytbarhet på apotek.....	19
9 Var hittar jag producentoberoende information om biosimilarer?	20
Referenser	22

Sammanfattning

- En biosimilar är ett biologiskt läkemedel som innehåller en version av den aktiva substans som finns i ett redan godkänt biologiskt läkemedel (referensläkemedlet). Eftersom biologiska läkemedel är tillverkade i levande organismer kan små skillnader förekomma mellan en biosimilar och referensläkemedlet. Sådana naturliga variationer förekommer hos alla biologiska läkemedel och stränga kontroller finns på plats för att säkerställa att de inte påverkar läkemedlets effekt och säkerhet. Biosimilarer finns godkända för marknadsföring sedan 2006.
- Biosimilarer godkänns enligt samma normer för farmaceutisk kvalitet som gäller för alla biologiska läkemedel inom EU. Dessutom krävs omfattande fysikalisk-kemiska och biologiska jämförelser med referensläkemedlet. Genom att enligt förbestämda kriterier visa strukturell och funktionell jämförbarhet i sådana studier kan man för en biosimilar förlita sig på erfarenheterna av säkerhet och effekt från referensläkemedlet och man behöver endast göra begränsade kliniska studier. Dock krävs studier på människa som visar likvärdighet mellan biosimilar och referensläkemedel avseende farmakokinetik (PK) och farmakodynamik (PD)
- För en biosimilar görs kliniska studier ofta på en utvald indikation, och om resultatet avseende kinetik, säkerhet (inkluderande immunogenicitet) och effekt är likvärdigt med referensläkemedlet kan säkerhets- och effektdata extrapoleras till andra indikationer som är godkända för referensläkemedlet, förutsatt att de visade resultaten är relevanta även för de andra indikationerna.
- Val mellan referensläkemedel och biosimilar vid start av behandling såväl som eventuell ändrad förskrivning under pågående behandling (switch) mellan referensprodukt och biosimilar, görs i Sverige av förskrivande läkare i samråd med patienten. Nationella och regionala behandlingsrekommendationer ger anvisningar om vilka faktorer som bör beaktas vid dessa beslut.
- Tillsvidare rekommenderas inte upprepade byten mellan biosimilar och referensprodukt (multipel switch), en bedömning som främst grundas på att risken för immunologiska reaktioner vid frekventa byten är ofullständigt belyst. Ytterligare klinisk erfarenhet och relevanta studier behövs för att bringa klarhet inom detta område.
- Utbytbarhet på apotek beslutas av Läkemedelsverket och hittills har inte någon biosimilar bedömts som utbytbar. Bedömningen grundar sig främst på att risk för immunologiska reaktioner vid frekventa byten är ofullständigt belyst.



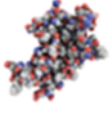
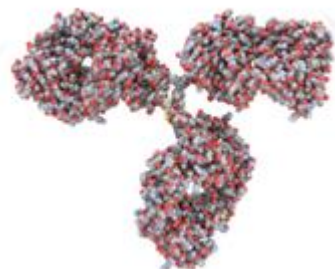
Summary in English

- A biosimilar is a biological medicine containing a version of the active substance included in another biological medicine already approved (the so called reference medicine). Because biosimilars are made in living organisms there may be some minor differences from the reference medicine. Natural variability is inherent to all biological medicines and strict controls are in place to ensure that it does not affect the way the medicine works and its safety.
- Biosimilars are approved according to the same standard regarding pharmaceutical quality that applies to all biological medicines approved in the EU. Extensive studies to show similarity regarding physico-chemical characteristic and biology is needed. By demonstrating biosimilarity, a biosimilar can rely on the safety and efficacy experience gained with the reference medicine. A limited amount of clinical studies is needed; however, human studies that show similarity between the biosimilar and the reference medicine regarding pharmacokinetics and pharmacodynamics are when applicable needed.
- Clinical studies on biosimilars are often made on one selected indication and if the outcome regarding kinetics, safety (including immunogenicity) and effect is similar compared to the reference medicine the safety- and effect data can be extrapolated to other indication for which the reference medicine is approved, if the results are found to be relevant for these indications.
- The choice between the reference medicine and the biosimilar, at the start of treatment as well as changed prescription during treatment (switch) is decided by the medical doctor after interaction with the patient. National and regional treatment recommendations give advice on factors to be considered taken such decisions.
- Until further notice multiple switch between the reference product and biosimilars is not recommended. This is based on that the knowledge concerning the risk of immunological reactions at multiple switches is scarce. Additional clinical experience and relevant clinical studies is needed.
- Substitution of medicines at pharmacies in Sweden is decided by the Medical Products Agency and until now no biosimilar has decided to be interchangeable. This is because the knowledge regarding the risk of immunological reaction at multiple switches is scarce.

1 Vad är ett biologiskt läkemedel?

Biologiska läkemedel är oftast proteiner som producerats i levande celler i en biologisk process. Molekylerna har komplex struktur och de kan skilja sig mycket åt avseende storlek. Läkemedel baserade på kemisk syntes är generellt mycket mindre, ofta i storleksordningen 100–500 Dalton, jämfört med biologiska substanser som ofta är större än 5000 Dalton. Monoklonala antikroppar kan vara ända upp till 150 000 Dalton (Figur 1.).

Figur 1. Kemiska och biologiska läkemedel.

Paracetamol	Insulin	Tillväxthormon	Monoklonal antikropp
			
151 Dalton	5.808 Dalton	22.000 Dalton	150.000 Dalton

Biologiska läkemedel har en naturlig variation och det är svårare att bestämma deras struktur jämfört med kemiskt framställda, syntetiska läkemedel som har en bestämd molekylstruktur som producerats vid standardiserade kemiska reaktioner (Ref 1).

Biologiska läkemedel är väletablerade i klinisk praxis och outhärliga i behandlingen av allvarliga och kroniska tillstånd som diabetes, inflammatoriska sjukdomar och cancer.

2 Vad är en biosimilar?

Begreppet biosimilar introducerades i lagstiftningen 2004 och är ett biologiskt läkemedel som liknar ett godkänt biologiskt läkemedel (referensläkemedlet) (Ref 2). En biosimilar innehåller en version av den aktiva substansen i referensläkemedlet. För att en biosimilar ska godkännas krävs att den är jämförbar med referensläkemedlet avseende kemiska egenskaper (till exempel molekylstruktur och föroreningar), biologisk aktivitet och den ska även ha likvärdiga egenskaper avseende farmakokinetik och farmakodynamik samt likvärdig säkerhet och effekt (Ref 3-4).

Ansökan om att få tillstånd att marknadsföra en biosimilar kan göras tidigast 8 år efter det att referensläkemedlet fått sitt godkännande.

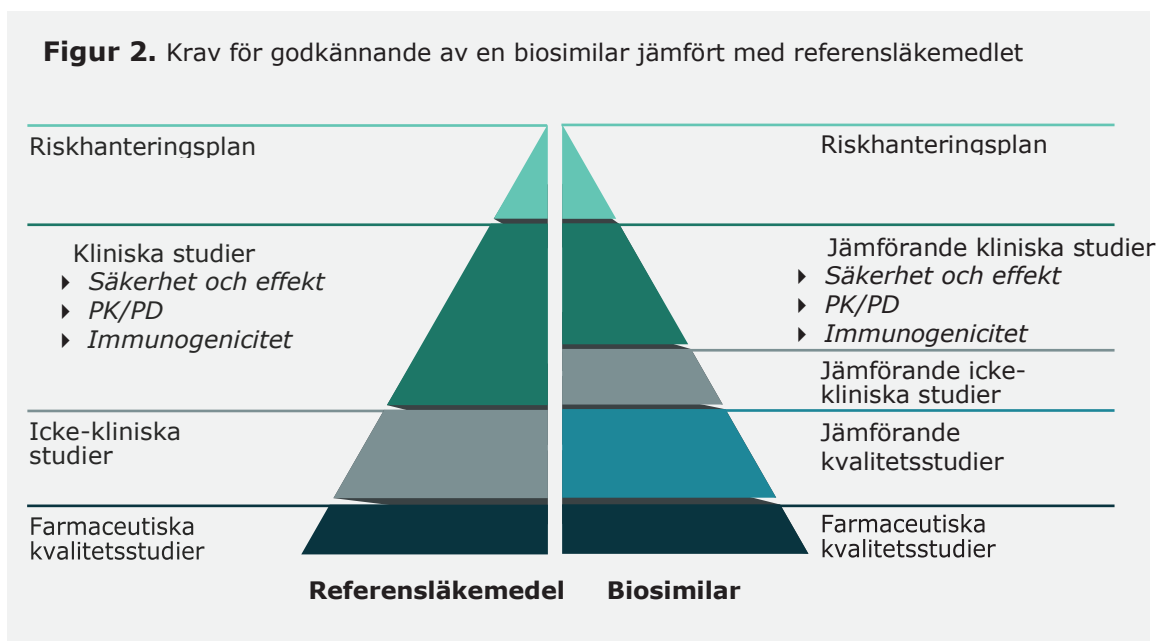
3 Hur godkänns biologiska läkemedel och biosimilarer?

Nya biologiska läkemedel, inklusive biosimilarer, godkänns oftast centralt och det innebär att läkemedlet får tillstånd att marknadsföras i samtliga länder inom EU och EES. De krav som gäller för biosimilarer förtydligas i olika riktlinjer som ges ut av den europeiska läkemedelsmyndigheten, European Medicines Agency (EMA) (Ref. 5-7).

För att få ett läkemedel godkänt ska det finnas dokumentation som visar att läkemedlet har avsedd effekt, är säkert för patienten, likvärdig farmakokinetik/farmakodynamik och har en god kvalitet.

Biosimilarer godkänns om de kan visas vara likvärdiga med ett tidigare godkänt referensläkemedel. Biosimilarens och referensläkemedlets aminosyrasekvenser förväntas vara identiska, men små skillnader i till exempel glykosylering kan accepteras. Tillverkningsmetoden för biologiska läkemedel ger upphov till variation i strukturen för både originalläkemedel och biosimilarer. Det ställs samma krav på biosimilarer som på referensläkemedlet när det gäller dokumentationen av farmaceutisk kvalitet. Dessutom tillkommer omfattande studier för att visa strukturell likhet med referensläkemedlet.

Förutom specifika krav på farmaceutisk kvalitet ställs också krav på prekliniska studier inom farmakologi och toxikologi. Dessutom krävs studier i människa avseende farmakodynamik (PD) och farmakokinetik (PK) samt kliniska studier där biosimilaren jämförs med referensläkemedlet med hänsyn till effekt, säkerhet och immunogenicitet (Ref 5-7). Den kliniska studien ska vara upplagd för att kunna detektera potentiella skillnader mellan biosimilar och referensläkemedlet. Om jämförbarhet visas på det strukturella, funktionella, farmakokinetiska och farmakodynamiska planet, och effekten är jämförbar, kan biverkningar på grund av läkemedlets farmakologiska verkan förväntas vara likadana och uppstå med liknande frekvens för biosimilar som för referensläkemedlet. En summering av kraven för referensläkemedel och biosimilar ges i figur 2.



3.1 Immunogenicitet

Stora molekyler, som biologiska substanser, kan uppfattas som främmande av kroppens immunförsvar. Det kan leda till att immunförsvaret producerar antikroppar mot substansen varav vissa kan vara neutraliserande, vilket kan leda till att substansen kan förlora sin effekt helt eller delvis. När ett biologiskt läkemedel utvecklas eftersträvas att göra det så icke-immunogent som möjligt genom att efterlikna kroppens egna strukturer eller avlägsna immunogena strukturer. Vid godkännande av en biosimilar mäts utvecklingen av antikroppar och den ska inte vara högre än för referensläkemedlet.

Immunogenicitet bestäms inte bara av produktrelaterade egenskaper. Faktorer som rör patienter (ålder, immunstatus), sjukdomar (samsjuklighet, samtidiga behandlingar) eller behandlingsrelaterade faktorer (administreringsväg och exponeringstid) måste också beaktas.

3.2 Extrapolering till annan indikation

Vid godkännande av biosimilarer kan biosimilaren få samma indikationer som referensläkemedlet även om det inte finns studiedata för samtliga indikationer, så kallad extrapolering till annan indikation. Detta innebär att färre kliniska prövningar eller inga prövningar alls behöver utföras med biosimilaren för vissa indikationer. En sådan extrapolering ska alltid stödjas av vetenskapliga belägg. Om det inte kan säkerställas att den säkerhet och effekt som observerats för en indikation är relevant även för andra indikationer kan ytterligare data komma att krävas.

Data från en viss indikation (till exempel ledgångsreumatism) är kanske inte direkt tillämpliga när det gäller säkerhet eller effekt för en indikation för ett annat behandlingsområde där verkningsmekanismen, doseringen eller farmakokinetiken kan skilja sig avsevärt (till exempel cancer). I detta fall kan kompletterande studier behövas.

4 Hur följs biologiska läkemedel upp efter godkännande?

4.1 Säkerhetsövervakning

Inom EU finns ett väletablerat system för övervakning, rapportering, utvärdering och förebyggande av biverkningar för alla läkemedel, inklusive biologiska läkemedel. Läkemedelsmyndigheterna utvärderar kontinuerligt risk-nytta förhållandet för alla läkemedel och vidtar vid behov nödvändiga åtgärder (till exempel införande av nya varningar i produktinformationen eller begränsningar i användningen).

Övervakningen av biosimilarer följer samma regelverk som för alla andra biologiska läkemedel. Det finns inga specifika krav för biosimilarer.

För biologiska läkemedel finns det krav på spårbarhet, dvs. så att det går att spåra vilken tillverkningsplats av ett biologiskt läkemedel en enskild patient erhållit. Detta ska dokumenteras i patientjournalen. Detta är dock inte ett specifikt krav för biosimilarer, utan gäller samtliga biologiska läkemedel.

4.2 Riskhanteringsplan

En ansökan om godkännande av en biosimilar för försäljning inom EU ska, som för alla läkemedel, alltid innehålla en riskhanteringsplan. Riskhanteringsplanen, som är skraddarsydd för varje produkt, innefattar en plan för säkerhetsövervakning och riskminimerande åtgärder för ett läkemedels främsta risker. För alla läkemedel som är godkända inom EU kan, utöver användningsvillkoren i produktinformationen, kompletterande åtgärder behövas för att hantera en viss risk (till exempel informationsbroschyrer, patientkort eller införande av register).

Studier efter att läkemedlet kommit ut på marknaden gör det möjligt att övervaka kända och potentiella risker och även att upptäcka sällsynta läkemedelsbiverkningar som kan komma att upptäckas när ett stort antal patienter har behandlats under lång tid. Därför kan tillsynsmyndigheterna vid tidpunkten för godkännandet ålägga företaget att utföra säkerhetsstudier efter det att produkten godkänts. Sådana studier ska även företaget registrera i det offentliga EU PAS-registret (The European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies) (Ref 8). Kriterier för att avgöra om studier efter godkännandet är nödvändiga är desamma för alla läkemedel, inklusive biosimilarer och deras referensläkemedel. Om en säkerhetsstudie har begärts för ett referensläkemedel efter det att produkten godkänts krävs den normalt även för biosimilaren.

4.3 Spontanrapportering av läkemedelsbiverkningar och periodiska säkerhetsrapporter

Precis som för alla andra läkemedel måste företag som marknadsför biosimilarer sammanställa alla rapporter om misstänkta läkemedelsbiverkningar som gjorts av förskrivare, apotek och patienter och lämna in periodiska säkerhetsrapporter till läkemedelsmyndigheterna. Myndigheterna granskar säkerhetsrapporterna och avgör om åtgärder behövs.

4.4 Ytterligare övervakning och svart triangel

Biologiska läkemedel som godkänts efter den 1 januari 2011 omfattas av så kallad "utökad övervakning". Det innebär att dessa läkemedel övervakas särskilt noggrant av läkemedelsmyndigheter med avseende på säkerheten. Även andra läkemedel, utöver biologiska läkemedel, kan följas upp på motsvarande sätt, till exempel därför att den aktiva substansen är ny på marknaden eller för att det finns begränsade data om användningen på lång sikt.



Den svarta triangelsymbolen anger att läkemedlet omfattas av utökad övervakning. Den visas i produktresumén och bipacksedeln tillsammans med följande mening: *"Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning"*

Genom utökad övervakning uppmärksammas vårdpersonal och patienter på betydelsen av att rapportera alla misstänkta biverkningar av nya läkemedel. Detta bidrar till ytterligare kunskap att addera till den kunskap som erhållits vid de kliniska prövningar som utförts före godkännandet.

5 Inom vilka terapiområden används biosimilarer?

Det finns i dagsläget hundratals substanser med biologiskt ursprung godkända för försäljning på den svenska marknaden och det finns biosimilarer till tolv av dessa substanser. De används bland annat för behandling av inflammatoriska sjukdomar, cancer, blodsjukdomar, diabetes, tillväxtstörningar och som fertilitetshöjande insatser. De första biosimilarerna godkändes 2006 och det var biosimilarer till tillväxthormonet somatropin. Året efter godkändes biosimilarer med substansen erythropoetin som bland annat används för behandling av blodbrist och 2008 godkändes de första biosimilarerna med filgrastim för stimulering av bildandet av vita blodkroppar, till exempel vid behandling av cancer. De första biosimilarerna som godkändes var relativt enkla biologiska molekyler som storleksmässigt är mindre än ca 30 000 Dalton. Den första mer komplicerade biosimilaren, infliximab, en monoklonal antikropp som används mot bland annat reumatoid artrit och ulcerös kolit, godkändes så sent som 2013. Totalt finns inom EU, i september 2017, 36 godkända biosimilarer baserade på 12 referensläkemedel. I Appendix 1 finns en tabell som visar en översikt av för vilka sjukdomstillstånd biosimilarer kan användas.

6 Vad är skillnaden mellan generiska läkemedel och biosimilarer?

Den komplexa framställningsmetoden och den biologiska variationen innebär att det för biologiska läkemedel oftast inte är möjligt att framställa identiska kopior på samma sätt som för syntetiska läkemedel. En biosimilar betraktas därför som en version av ett sedan tidigare godkänt biologiskt referensläkemedel och inte som en generisk motsvarighet till ett biologiskt läkemedel.

Därför behövs fler studier för godkännande av biosimilarer än för generiska läkemedel, för att säkerställa att mindre skillnader inte påverkar säkerhet och effekt. I tabell nedan jämförs utveckling och egenskaper hos generiska läkemedel och biosimilarer.

Jämförelse av generiska läkemedel och biosimilarer	
Generiskt läkemedel	Biosimilar
Framställs normalt genom kemisk syntes	Kommer från en biologisk källa
I allmänhet kan exakt samma molekyl erhållas	Naturlig biologisk variation gör att mindre variation i molekyluppsättning godtas; dock krävs samma aminosyrasekvens
Vanligtvis mindre molekyler som är lättare att strukturbestämmas	I allmänhet större, strukturellt mer komplexa molekyler, som kräver flera olika analystekniker för att strukturbestämmas
Krav på fullständiga uppgifter om farmaceutisk kvalitet	Krav på fullständiga uppgifter om farmaceutisk kvalitet, samt ytterligare kvalitetsstudier för att jämföra strukturen och den biologiska aktiviteten för biosimilaren med referensläkemedlet
Godkännandet bygger på påvisande av terapeutisk ekvivalens (till exempel bioekvivalens dvs. att den aktiva substansen från det generiska läkemedlet och referensläkemedlet tas upp i kroppen med samma hastighet och i samma utsträckning)	Godkännandet bygger på påvisande av biosimilaritet genom jämförbarhetsstudier (jämförelser av biosimilaren med referensläkemedlet för att påvisa hög grad av likhet i fråga om kemisk struktur, biologisk funktion, effekt, säkerhet och immunogenicitet)

<p>Kraven på kliniska data gäller huvudsakligen farmakokinetiska bioekvivalensstudier</p>	<p>Utöver jämförande farmakokinetiska och farmakodynamiska studier kan uppgifter om säkerhet och effekt krävas, särskilt när det gäller mer komplexa biologiska läkemedel</p>
<p>Alla indikationer som är godkända för referensläkemedlet kan beviljas på grundval av påvisad bioekvivalens, utan att det behövs ytterligare kliniska data</p>	<p>Kliniska studier med biosimilaren är vanligen inte nödvändiga för varje indikation som har godkänts för referensläkemedlet. Efter att biosimilaritet har påvisats är extrapolering andra indikationer möjlig om de vetenskapliga bevis som finns tillgodoser alla specifika aspekter hos indikationerna</p>

7 Byte från referensläkemedel till biosimilar under pågående behandling – ”switch”

Ett byte mellan referensläkemedel och biosimilar (eller mellan biosimilarer med samma aktiva substans) under pågående behandling brukar benämnas ”switch”.

I Sverige är det förskrivande läkare som i samråd med patient avgör vilket läkemedel en patient ska få. Nationella och regionala behandlingsrekommendationer ger anvisningar om vilka faktorer som bör beaktas vid dessa beslut. Det finns erfarenhet från användning av 400 miljoner dygnsdoser av biosimilarer inom EU, bland annat av infliximab, filgrastim och somatropin. (Annex 1)

En godkänd biosimilar bedöms ha likvärdig nytta–risk balans som referensprodukten. Det gör att det, ur ett regulatoriskt perspektiv, vid nyinsättning av läkemedel är okontroversiellt att välja en biosimilar och det finns heller inga hinder för att under pågående behandling byta från referensläkemedel till biosimilar på klinik eller för läkare att byta vid förskrivning när sjukdomen är i stabil fas och patienten är välinformerad. De diskussioner som förts angående ”switch” har huvudsakligen handlat om risken för immunogenicitet skulle öka, särskilt vid upprepade byten (”multipel switch”). Ökad immunogenicitet efter ”switch” med utveckling av neutraliserande antikroppar som följd skulle kunna innebära att effekten av läkemedlet minskar och även ge en ökad risk för infusionsreaktioner. I dagsläget bör man vara restriktiv med upprepade byten och denna bedömning grundar sig främst på att risken för immunologiska reaktioner vid frekventa byten är ofullständigt belyst. (Ref 9)

Inom vissa kliniska specialiteter har man utarbetat rekommendationer kring biosimilarer och ”switch” till exempel inom Svensk gastroenterologisk förening (Ref 10) och Svensk reumatologisk förening (Ref 11).

7.1 Kliniska studier relaterade till ”switch”

Det har gjorts flera kliniska studier där man studerat ”switch” mellan referensläkemedel och biosimilar för ett flertal substanser, bland annat somatropin, filgrastim, epoetin och infliximab.

För de äldre, mindre komplexa biosimilarerna finns en stor klinisk erfarenhet. Inga kliniskt relevanta skillnader avseende säkerhet vid jämförelse mellan biosimilar och referenssubstans har observerats.

För de nyare och mer komplexa biosimilarerna är litteraturen som förväntat mindre omfattande.

Två nordiska studier har studerat TNFi-biosimilarer vid inflammatorisk sjukdom. En större studie om "switch", NOR-SWITCH finansierad av den av norska staten har nyligen publicerats (Ref. 12). Studien har utförts i Norge med syftet att utvärdera säkerhet och effekt vid switch från referensläkemedlet Remicade (infliximab) till behandling med biosimilaren CT-P13 (Remsima/Inflectra) hos patienter med psoriasisartrit, reumatoid artrit, ulcerös kolit, crohnsjukdom, psoriasis och ankyloserande spondylit. I studien ingick 482 patienter som har behandlats minst sex månader med referensprodukten. Hälften av patienterna randomiserades att byta till CT-P13, medan hälften fortsatte behandling med referensprodukten. Studien pågick i 52 veckor. När alla diagnoserna utvärderades som en grupp var behandlingen med biosimilar effektmässigt inte sämre än referensprodukten, när den prespecificerade "non-inferiority"-gränsen (största acceptabla skillnad) satts till 15 procent. Man såg inga skillnader i säkerhet eller immunogenicitet. Studien var dock inte dimensionerad för att visa skillnader mellan de olika studerade sjukdomarna. Författarna rekommenderar också försiktighet när det gäller att extrapolera till andra biologiska substanser. Man understryker också behovet av att undersöka effekterna av så kallad multipel switch. (Ref 12)

I en registerbaserad studie från det danska kvalitetsregistret DANBIO utvärderades sjukdomsaktivitet tre månader före, vid och tre månader efter switch till biosimilar CT-P13 hos patienter med reumatoid artrit, psoriasisartit och ankyloserande spondylit. Hos 802 studerade patienter sågs inga negativa effekter på sjukdomsaktiviteten. Andelen som kvarstod på behandling med biosimilar var något lägre vid jämförelse med en historisk kohort. (Ref 13).

8 Utbytbarhet på apotek

Enligt 22 § (2015:315) läkemedelslagen ska Läkemedelsverket besluta om ett läkemedel är utbytbart mot ett annat läkemedel. Ett läkemedel är endast utbytbart mot ett annat likvärdigt läkemedel.

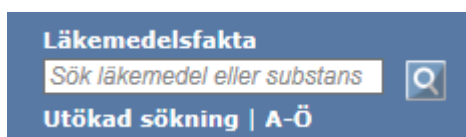
Enligt 21 § (2002:160) lagen om läkemedelsförmåner m.m. är apoteken skyldiga att byta det förskrivna läkemedlet till det billigaste likvärdiga läkemedel som finns tillgängligt. Denna utbytbarhet gäller endast läkemedel som omfattas av läkemedelsförmånerna och som är bedömda som utbytbara av Läkemedelsverket. För att läkemedel ska vara utbytbara ska de ha bedömts som medicinskt likvärdiga. De grundläggande kriterierna för utbytbarhet är att läkemedlen innehåller samma verksamma ämne(n), har samma styrka och beredningsform samt att de har bedömts vara bioekvivalenta eller terapeutiskt ekvivalenta. Utöver de grundläggande kriterierna görs särskilda avvägningar till exempel för läkemedel särskilt avsedda till barn, läkemedel för utvärtes bruk och läkemedel med substanser med snävt terapeutiskt fönster.

När det gäller utbyte på apotek av biologiska läkemedel som innehåller samma verksamma ämne gör Läkemedelsverket en enskild bedömning för varje läkemedel, men hittills har ingen biosimilar blivit bedömd som utbytbar på apotek. Bedömningen grundar sig främst på att risk för immunologiska reaktioner vid frekventa byten är ofullständigt belyst. (Ref 9)

Det finns trots det biologiska läkemedel publicerade på Läkemedelsverkets lista över utbytbara läkemedel. Det rör sig i dessa fall om identiska produkter marknadsförda under olika namn alternativt parallellimporterade eller parallellistribuerade läkemedel.

9 Var hittar jag producentoberoende information om biosimilarer?

På Läkemedelsverket webbplats finns en tjänst som heter Läkemedelsfakta där det finns möjlighet att söka information om läkemedel. Det går att söka både på substans och på läkemedelsnamn.



<https://lakemedelsverket.se/>

I oktober 2017 finns det godkända biosimilarer för 12 substanser, dessa och tillhörande referensläkemedel är listade i tabell nedan. Genom att söka på substans i Läkemedelsfakta går det att få fram alla läkemedel som innehåller denna substans och är godkända för marknadsföring.

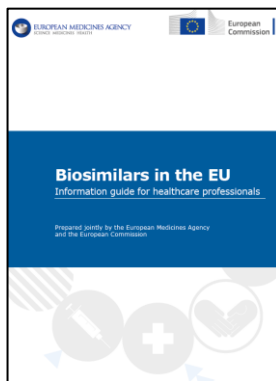
Substanser i biosimilarer	Referensläkemedel
adalimumab	Humira
enoxaparin sodium	Klexane
epoetin alfa, epoetin zeta	Eprex
Etanercept	Enbrel
Filgrastim	Neupogen
follitropin alfa	GONAL-f
Infliximab	Remicade
insulin glargine	Lantus
insulin lispro	Humalog
Rituximab	MabThera
Somatropin	Genotropin
Teriparatide	Forsteo

I Läkemedelsfakta finns mer information om referensprodukter och biosimilarer. Där finns till exempel, via länkar till EMA webbplats, information i så kallade EPAR "Public Assessment Reports" samt produktinformation avsedda för förskrivare (SmPC, produktresumé) och för patienter (PIL, Bipacksedel). Informationen finns tillgänglig på svenska.

En aktuell lista på alla centralt godkända biosimilarer kan hämtas från EMA:s webbplats.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WCOb01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars&genericsKeywordSearch=Submit

EMA och EU-kommissionen har gemensamt våren 2017 tagit fram ett informationsmaterial om biosimilarer som är riktat till hälso- och sjukvården.



http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf

Referenser

1. Läkemedelsverket:
<https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Foretag/Lakemedel/Biologiska-lakemedel/> Hämtad 2017-08-30
2. EU-direktiv:2001/83/EC, Article 10(4)
3. Läkemedelsverket:
<https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Foretag/Lakemedel/Biologiska-lakemedel/Biosimilar/> Hämtad 2017-08-30
4. EMA:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_001832.jsp&mid=WC0b01ac0580bb8fda Hämtad 2017-08-30
5. EMA, *Guideline on similar biological medicinal products (overarching guideline)*:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf Hämtad 2017-08-30
6. EMA, *Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues*.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf Hämtad 2017-08-08
7. EMA, *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues*
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500167838.pdf Hämtad 2017-08-30
8. http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml Hämtad 2017-09-28
9. Läkemedelsverket; Information från Läkemedelsverket 5:2015, Principer för bedömning vid godkännande av biosimilarer
10. http://www.svenskgastroenterologi.se/sites/default/files/pagefiles/SGF_riktlinjer_Biosimilarer_150903.pdf Hämtad 2017-11-14
11. <http://svenskreumatologi.se/grupper/arbetsgrupper/biosimilarer/#> Hämtad 2017-10-02
12. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, Lundin KEA, Mørk C, Jahnsen J, Kvien TK; NOR-SWITCH study group. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2304-2316. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5. Epub 2017 May 11.

13. Glintborg B, Sørensen IJ, Loft AG, Lindegaard H, Linauskas A, Hendricks O, Hansen IMJ, Jensen DV, Manilo N, Espesen J, Klarlund M, Grydehøj J, Dieperink SS, Kristensen S, Olsen JS, Nordin H, Chrysidis S, Dalsgaard Pedersen D, Sørensen MV, Andersen LS, Grøn KL, Krogh NS, Pedersen L, Hetland ML; all departments of rheumatology in Denmark. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2017 Aug;76(8):1426-1431. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210742. Epub 2017 May 4.

Appendix 1. Godkända indikationer för inom EU centralt godkända referensprodukter och biosimilarer (september 2017).

Sjukdom	Godkända indikationer	Aktiv substans	Referensprodukt	Biosimilarer
Inflammatoriska sjukdomar	Juvenil reumatoid artrit	Adalimumab Etanercept	Humira	Amgevita, Erelzi
	Psoriasisartrit	Adalimumab Etanercept Infliximab	Humira Enbrel Remicade	Amgevita, Solymbic Benepali, Erelzi Flixabi, Inflectra, Remsima
	Reumatoid artrit	Adalimumab Etanercept Infliximab Rituximab	Humira Enbrel Remicade MabThera	Amgevita, Solymbic Benepali, Erelzi Flixabi, Inflectra, Remsima Truxima
	Ulcerös kolit	Adalimumab Infliximab	Humira Remicade	Amgevita, Solymbic Flixabi, Inflectra, Remsima
	Crohns sjukdom	Adalimumab Infliximab	Humira Remicade	Amgevita, Solymbic Flixabi, Inflectra, Remsima
	Psoriasis	Adalimumab Etanercept Infliximab	Humira Enbrel Remicade	Amgevita, Solymbic Benepali, Erelzi Flixabi, Inflectra, Remsima

	Ankyloserande Spondylit	Adalimumab Etanercept Infliximab	Humira Remicade	Amgevita, Solymbic Erelzi Flixabi, Inflectra, Remsima
	Hidradenit Suppurativa	Adalimumab	Humira	Solymbic
Inflammatoriska sjukdomar	Mikroskopisk polyangiit	Rituximab	MabThera	Truxima
	Wegener Granulomatosis	Rituximab	MabThera	Truxima
Blodpropp	Venös thromboembolism	Enoxaparin-natrium	Klexane	Inhixa, Thorinane
Blod	Anemi	Epoetin alfa Epoetin zeta	Eprex Eprex	Abseamed, Binocrit, Epoetion Alfa Hexal Retacrit, Silapo
	Autolog blodtransfusion	Epoetin zeta	Eprex	Retacrit, Silapo
Cancer	Cancer	Epoetin alfa Epoetin zeta Filgrastim	Eprex Eprex Neupogen	Abseamed, Binocrit, Epoetion Alfa Hexal Retacrit, Silapo Filgrastim Hexal, Nivestim, Ratiograstim, Tevagrastim, Zarzio
	Hemato-poietisk stam-cellstransplantation	Filgrastim	Neupogen	Filgrastim Hexal, Nivestim, Ratiograstim, Tevagrastim, Zarzio

	Neutropeni	Filgrastim	Neupogen	Accofil, Filgrastim Hexal, Grastofil, Nivestim, Ratiograstim, Tevagrastim, Zarzio
	Lymfocytisk kronisk B-cellsleukemi	Rituximab	MabThera	Truxima
	Non-Hodgkin Lymfom	Rituximab	MabThera	Truxima
Njursvikt	Kronisk njursvikt	Epoetin alfa Epoetin zeta	Eprex Eprex	Abseamed, Binocrit, Epoetion Alfa Hexal Retacrit, Silapo
Fertilitetsbehandling	Anovulation	Follitropin alfa	GONAL-f	Bemfoia, Ovaleap
Diabetes	Diabetes Mellitus	Insulin glargin Insulin lispro	Lantus Humalog	Abasaglar, LUSDUNA Insulin lispro Sanofi
Tillväxtstörningar	Dvärgväxt	Somatropin	Genotropin	Omnitrope
	Prader-Willi syndrom	Somatropin	Genotropin	Omnitrope
	Turners syndrom	Somatropin	Genotropin	Omnitrope
Osteoporosis	Osteoporosis	Teriparatide	Forsteo	Terrosa