

Fimeas ståndpunkt beträffande utbytbarhet av biosimilarer

Utbytbarhet

I föreliggande dokument fastställs Fimeas ståndpunkt beträffande utbytbarheten mellan biosimilarer godkända i Europeiska unionen och deras referensprepara. Ståndpunkten baserar sig på en utredning som gjorts av Fimea och experter som Fimea anlitat. Den utgör en rekommendation till hälso- och sjukvården.

Med utbytbarhet avses i detta sammanhang utbyte av en biosimilar till dess referenspreparat (originalläkemedel) och vice versa under övervakning av hälso- och sjukvårdspersonal. Läkemedelsutbyte som utförs på apotek (generisk substitution) behandlas inte i detta dokument.

Bakgrund

Under ett biologiskt läkemedels livscykel ändras den aktiva substansens tillverkningsprocess flera gånger. Härvid uppstår en ny version av den aktiva substansen. Av den orsaken är sökanden/innehavaren av försäljningstillstånd alltid tvungen att jämföra den gamla och den nya versionen i syfte att bevisa att det inte har skett några förändringar i preparatets effekt eller säkerhet. Nya versioner godkänns i allmänhet utifrån en fysikalisk-kemisk och en strukturell jämförelse samt vid behov en jämförelse av den biologiska funktionen. Om jämförelsen bevisar likheterna ersätter den nya versionen den gamla på marknaden, dvs. är utbytbar. Läkemedelsutvecklarna och myndigheterna har över 20 års erfarenhet av dessa jämförbarhetsundersökningar.

Likartade biologiska läkemedel (biosimilarer) är kopior av de ursprungliga biologiska läkemedelspreparaten. Enligt definitionen av en biosimilar innehåller den en ny version av den verksamma substansen i originalläkemedlet. Utvecklingen av biosimilarer utgår från att bevisa jämförbarheten mellan en biosimilar och dess referenspreparat (originalpreparat). Jämförelsen av en biosimilar och ett originalläkemedel följer samma principer som en jämförelse av olika versioner av originalläkemedlet, men är mycket utförligare.

Inom utvecklingen av biosimilarer omfattar jämförbarhetsundersökningarna breda fysikalisk-kemiska, strukturella, funktionella och kliniska undersökningar. Likhetsgraden bör vara samma som likheten mellan de olika versionerna av originalläkemedlets aktiva substans efter betydande förändringar i produktionsprocessen.

Inom EU hade vid utgången av 2014 utvärderats 29 ansökningar om försäljningstillstånd för biosimilarpreparat av vilka 21 ledde till

försäljningstillstånd. Det första biosimilarpreparatet i EU godkändes 2006. Efter det har användningen av biosimilarer varit omfattande. Biosimilarernas säkerhetsprofil har visat sig vara likadan som för motsvarande originalläkemedel. En biosimilar är alltså en alternativ behandling för patienter för vilka man överväger en behandling med läkemedelspreparat som innehåller samma aktiva substans.

Biologiska läkemedel används ofta för behandling av kroniska sjukdomar varvid en stor del av de patienter som lämpar sig för behandlingen använder redan originalläkemedlet. På grund av detta är biosimilarernas utbytbarhet av största vikt med tanke på hälso- och sjukvårdssystemets hållbarhet. Utbytbarheten är förenad med stora ekonomiska intressen och mycket olika uppfattningar om frågan har framförts. I föreliggande dokument framförs Fimeas ståndpunkt beträffande utbytbarheten hos biosimilarer och deras referenspreparat.

Utbytbarhet: eventuella problem

Det har framförts att byte av ett originalläkemedel till en biosimilar kan påverka behandlingens effekt eller säkerhet. Syftet med föreliggande dokument är att utreda storleken på och mekanismerna hos riskerna som framförts. Utgångspunkten är att biosimilaren och dess referenspreparat har i omfattande fysikalisk-kemiska, strukturella och funktionella tester bevisats vara likartade. Dessutom har deras farmakokinetik, effekt och säkerhet i kliniska studier bevisats vara likartade i åtminstone en indikation.

Förändringar i effekten och säkerheten i samband med utbytet hos enskilda patienter kan bero på individuella variationer i farmakokinetiken. Dylåka skillnader har inte observerats mellan de nuvarande biosimilarerna och deras referenspreparat. Ett annat eventuellt problem vid byte till en referenspreparatbiosimilar är en immunreaktion.

Immunogenicitet hos biologiska läkemedel

Ett biologiskt läkemedel är immunogent om individens immunsystem identifierar det som främmande. Det råder en immunologisk tolerans gentemot egna strukturer varvid det inte uppstår en skadlig immunologisk reaktion. När ett biologiskt läkemedel utvecklas efterstråvar man att göra preparatet så icke-immunogent som möjligt genom att efterlikna kroppens egna strukturer eller avlägsna immunogena strukturer från det.

Det är inte alltid möjligt att förhindra skadlig immunogenicitet och därför kan det förekomma immunologiska biverkningar under behandlingen, exempelvis sämre effekt samt överkänslighet och autoimmuna reaktioner. En biosimilar kan utifrån mätningar av antikroppar uppvisa likadan eller mindre immunogenicitet än referenspreparatet, men större immunogenicitet är inte tillåten.

Biosimilarer, utbyte av läkemedel och immunogenicitet.

En immunreaktion till följd av utbyte av biosimilar och originalläkemedel kan i princip bero på två orsaker. För det första kan biosimilaren ha en annorlunda struktur än referenspreparatet och immunsystemet identifierar skillnaden.

Detta kan leda till en skadlig immunreaktion. En dylik immunreaktion är osannolik vid användning av biosimilarer som har försäljningstillstånd eftersom biosimilaren har utvecklats så att den har en liknande struktur som originalläkemedlet och dess immunogenicitet jämförs med originalläkemedlet i kliniska studier innan försäljningstillstånd beviljas. Efter ändringar i tillverkningen av biologiska preparat har man mycket sällan påträffat ökad immunogenicitet.

I dessa fall utfördes dock inga studier av immunogeniciteten före ibruktagningen.

En annan möjlighet är att originalläkemedlet är immunogent och efter utbytet av läkemedel förändras immunreaktionen, till exempel immunoglobulinklassen eller de specifika antikropparna. Detta kan eventuellt leda till en överkänslighetsreaktion eller en reaktion med kroppens egna proteiner, dvs. autoimmunitet.

Bägge fallen förutsätter dock att T-lymfocyterna aktiveras. Aktivering av T-lymfocyterna förutsätter en identifiering av objektmolekylernas antigena delar, dvs. peptiderna. Detta är osannolikt i fråga om biosimilarer eftersom de har en identisk aminosyraordning med referenspreparat och profilerna för proteinets posttranslateriska modifikationer är liknande. Sålunda kan man anta att peptiderna som binds vid T-cellernas antigenreceptorer är likadana.

Det förekommer ibland att T- och B-lymfocyterna aktiveras till följd av kvalitetsproblem i det biologiska läkemedlet. Immunsystemet kan aktiveras till exempel av bakterierelaterade orenheter eller denaturerade former av den aktiva substansen.

Detta problem är känt och biosimilarer tillåts inte ha en sämre kvalitet än originalläkemedlet.

Utbyte av läkemedel och immunogenicitet

Vid utvärdering av den immunologiska risken i samband med utbyte av läkemedel kan man granska tidigare erfarenheter av läkemedelsutbyte med icke-liknande läkemedel. Utbyten av denna typ sker enligt studier ofta till exempel mellan insuliner och TNF-alfa-blockerare. Det förekommer i allmänhet inte några problem i samband med dessa utbyten.

Patienter med hemofili-A löper en stor risk att drabbas av immunologiska biverkningar, speciellt sämre effekt, eftersom de inte har immunologisk tolerans gentemot de koagulationsfaktorpreparat som används i behandlingen. Av denna orsak har man försökt undvika att byta ut det läkemedel som används i behandlingen till ett annat koagulationsfaktorpreparat.

Man har dock inte kunnat bevisa en betydande ökning av risken till följd av utbyte i stora studier som utförts under senaste tiden. Erfarenheter av utbyte av interferon-beta 1b till ett interferon-beta 1a-preparat är liknande.

Utifrån detta kan man anta att utbyte av ett referenspreparat till en biosimilar som bevisligen är likartad inte är förenat med betydande immunologiska risker.

Risker i samband med utbyte av biosimilar och referenspreparat.

I EU krävs inga egentliga undersökningar av utbytbarhet i försäljningstillståndet för en biosimilar. Utvecklingen av biosimilarer omfattar dock ofta undersökningar i vilka originalläkemedlet byts ut mot en biosimilar och ibland byts en biosimilar ut mot ett originalpreparat.

I dessa undersökningar har man utfört utbyten på hundratals patienter som behandlats med somatropin, epotein alfa och glargininsulin. Inga problem i anslutning till utbytet har observerats. De preliminära resultaten av utbyte av ett referenspreparat till biosimilar-infliximab ger inga orsaker till oro.

I vissa länder har man allmänt bytt ut originalläkemedel och biosimilarer till följd av att sjukhusen konkurrerats ut. Trots detta påträffas i EU:s register över allvarliga biverkningar (EudraVigilance) ingen säkerhetssignal som hänför sig till läkemedelsutbyte.

Utbyte av biosimilar och referenspreparat i praktiken

Byte av en biosimilar och dess referenspreparat kräver praktiska åtgärder. Patienten behöver information såsom i allmänhet vid ändring av medicinering. En del biologiska läkemedel administreras hemma av patienten eller patientens närstående. Administreringsanordningarna kan vara olika och därför behöver patienten en ändamålsenlig inskolning i användningen av den nya anordningen.

Biosimilarerna har visat god spårbarhet i samband med anmälningar om misstänkta läkemedelsbiverkningar. Utbyte av ett biologiskt läkemedel ska

dokumenteras på normalt sätt, inklusive det nya preparatets handelsnamn och satsnummer, för att det ska vara möjligt att spåra läkemedlet vid behov.

Slutsatser

Utifrån denna utredning har Fimea kommit till följande slutsatser:

- Utbyte av icke-likartade biologiska läkemedel förekommer relativt ofta inom hälso- och sjukvården och i allmänhet har inga biverkningar förekommit i samband med utbytet.
- Det finns inga bevis på biverkningar till följd av utbyte av ett originalläkemedel till en biosimilar.
- Den teoretiska grunden för risker som har framförts är svag.
- Utbyte av en biosimilar och dess referenspreparat verkar inte vara förenat med större risker än de associerade till förändringar i tillverkningsprocessen för biologiska läkemedel. I det senare fallet förekommer det mycket sällan biverkningar.
- Man kan utgå från att biosimilarer som har samma referenspreparat är inbördes utbytbara. Inga studier om inbördes utbyte av biosimilarer har publicerats.

Fimeas nuvarande ståndpunkt är att biosimilarerna är utbytbara med hjälp och under övervakning av hälso- och sjukvårdspersonal.

Föreliggande utredning gäller inte läkemedelsutbyte som utförs på apotek (generisk substitution).