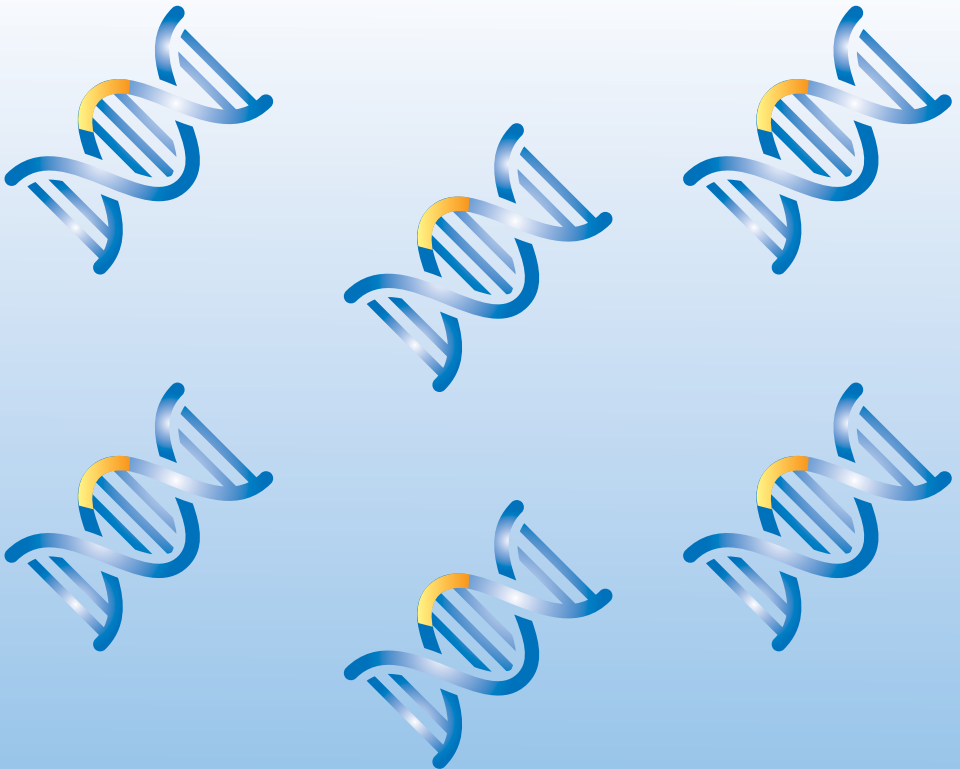


# Biosimilarer – Vad är det?





# Biosimilarer – Vad är det?

## Introduktion

Läkemedel är en viktig del av en god hälso- och sjukvård. Traditionellt har läkemedel tillverkats på kemisk väg men under de senaste decennierna har allt fler läkemedel tillverkats genom biologiska processer. Den utvecklingen har bidragit till att det idag finns nya behandlingar för flera allvarliga och kroniska sjukdomar, så som reumatism och cancer.

När patentskyddet för ett läkemedel upphör kan andra företag utveckla kopior. Kopior till kemiska läkemedel kallas generika och "kopior" till biologiska läkemedel kallas inom EU för biosimilarer. Sedan 2006 har ett tiotal biosimilarer godkänts inom EU och fler är på väg. Information om vilka biosimilarer som godkänts finns på den Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA:s) hemsida ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Genom introduktion av generika och biosimilarer skapas konkurrens på läkemedelsmarknaden vilket minskar sjukvårdens kostnader. Det skapar utrymme för att ge fler patienter behandlingar och för att introducera nya behandlingar.

Generiska läkemedel har funnits under lång tid och i Sverige finns ett reglerat system för generiskt utbyte på apotek. Biosimilarer har inte funnits under lika lång tid och därför är kunskapen om dessa läkemedel begränsad. Svenska Läke-medelsverkets bedömning är att biologiska läkemedel inte är utbytbara på apoteksnivå.

Denna skrift syftar till att på ett överskådligt sätt bidra till ökad kunskap om biosimilarer.



När patentskyddet för ett läkemedel upphör kan andra företag utveckla kopior.

Kopior till kemiska läkemedel kallas generika och "kopior" till biologiska läkemedel kallas inom EU för biosimilarer.

# Biologiska läkemedel

Enligt Läkemedelsverket är ett biologiskt läkemedel ett preparat vars aktiva substans har producerats i eller renats fram ur material med biologiskt ursprung (levande celler eller vävnad). Det är med andra ord tillverkningsprocessen som avgör om ett läkemedel är kemiskt eller biologiskt.

Det finns vissa viktiga skillnader mellan kemiska och biologiska läkemedel. Kemiskt tillverkade läkemedel är "små" och har en stabil struktur medan biologiskt tillverkade läkemedel är stora och har en komplex tredimensionell struktur. Kemiskt tillverkade läkemedel är väldefinierade och därmed enkla att kopiera exakt medan biologiskt tillverkade läkemedel har en inneboende variation som gör det omöjligt att tillverka exakta kopior.

Det är tillverkningsprocessen som avgör om ett läkemedel är kemiskt eller biologiskt.

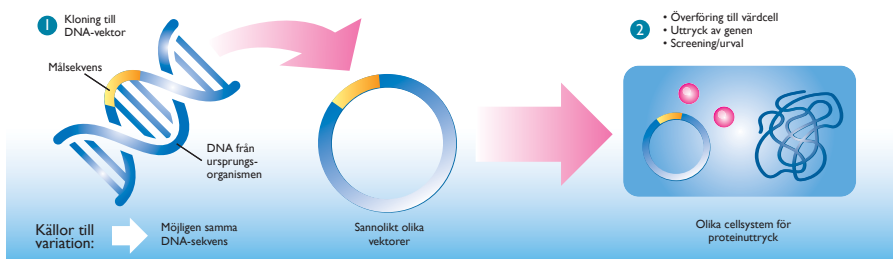
Exempel på biologiska läkemedel är:



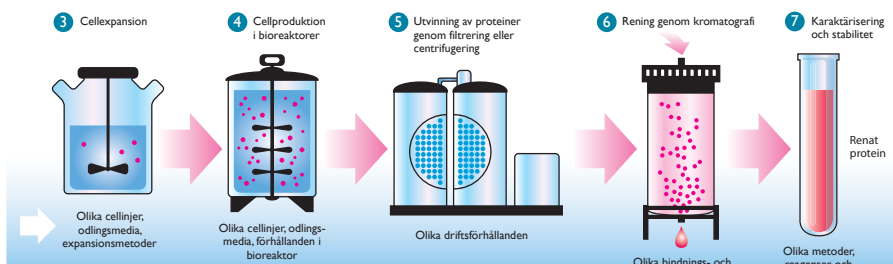
- Vacciner
- Blodprodukter/Plasmaderiverade läkemedel
- Monoklonala- och polyklonala antikroppar
- Enzymer
- Interferoner
- Peptidhormoner (t.ex. insulin)

# Att tillverka ett biologiskt läkemedel är komplicerat

Den aktiva substansen i ett biologiskt läkemedel tillverkas ofta med hjälp av s.k. rekombinant DNA-teknik. Det innebär att en DNA-sekvens – som kodar för det önskade proteinet – placeras i en s.k. vektor vilken sedan förs in i en värdcell som producerar proteinet.



Därefter följer en fermentering – då cellerna växer till och producerar proteinet – och flera reningssteg. De många stegen i tillverkningsprocessen är svåra att efterlikna exakt vilket leder till att slutprodukten kan variera. Därför finns det variationer mellan ett biologiskt originalläkemedel och dess biosimilar, liksom variationer över tid för både biologiska originalläkemedel och biosimilarer. Det är dessa variationer som gör att biosimilarer inte kan jämföras med generika som är exakta kopior av ett kemiskt originalläkemedel.



## Biologiska originalläkemedel och biosimilarer

Begreppet biologiska läkemedel omfattar både originalläkemedel och biosimilarer.

Enligt LäkeMedelsverket är en biosimilar ett läkemedel som liknar ett redan godkänt biologiskt läkemedel (det biologiska referensläkemedlet) men som inte är identiskt. Inom EU godkänns biosimilarer av läkemedelsmyndigheten EMA utifrån ett särskilt regelverk där den dokumentation som krävs för att få sälja läkemedlet anges. I övriga världen ställs andra krav på dokumentationen av "kopior" till biologiska originalläkemedel för att de ska kunna godkännas.



**Regelverk och krav vid godkännande av "kopior" till biologiska originalläkemedel varierar i världen.**

**Det är inte det biologiska läkemedlet i sig – utan det sätt på vilket det godkännts – som avgör om det är en biosimilar eller ett biologiskt originalläkemedel.**

När patenttiden löpt ut för ett biologiskt originalläkemedel kan andra företag tillverka "kopior" och få dem godkända som biosimilarer genom ett förenklat förfarande. Alternativet är att dokumentera läkemedlet som ett biologiskt originalläkemedel enligt det vanliga förfarandet. Den största skillnaden mellan de två procedurerna är antalet kliniska studier som krävs för att dokumentera effekt och säkerhet. Det är med andra ord inte det biologiska läkemedlet i sig – utan det sätt på vilket det godkännts – som avgör om det är en biosimilar eller ett biologiskt originalläkemedel.

Förutom det generella regelverket för biosimilarer har EMA tagit fram specifika riktlinjer för olika substanser eller typer av substanser. För att det ska bli möjligt att introducera biosimilarer tas nya riktlinjer fram i takt med att patenten för biologiska originalläkemedel löper ut. Under 2012 publicerade EMA riktlinjerna för monoklonala antikroppar vilka är mer komplicerade biologiska molekyler.

Gemensamt för de olika riktlinjerna är att läkemedel som ska godkännas som biosimilarer ska lämna in dokumentation som visar likhet (biosimilaritet) med det godkända biologiska originalläkemedel som valts som referensprodukt. För att visa biosimilaritet krävs studier som visar likvärdiga biokemiska egenskaper samt prekliniska och kliniska data som jämför biosimilarens effekt och säkerhet med referensprodukten. På det sätt som regelverket är utformat är biosimilarer inte biosimilarer till varandra även om de innehåller samma substans. De är bara vart och ett biosimilar till den valda referensprodukten.

Ett biologiskt originalläkemedel har oftast flera godkända indikationer för vilka effekt och säkerhet har dokumenterats genom kliniska studier. Biosimilarer godkänns ofta utifrån klinisk dokumentation inom en eller några av dessa indikationer. Utifrån den dokumentationen förutsätts vanligtvis biosimilaritet även vid referensproduktens övriga indikationer.



**Dokumentationskraven för biosimilarer inkluderar klinisk effekt i mindre omfattning än för det biologiska referensläkemedlet.**

**Biosimilarer omfattas av liknande krav på säkerhetsövervakning som gäller för de biologiska referensprodukterna.**

## I kliniken

Det huvudsakliga syftet med biosimilarer är inte att tillföra ett ytterligare behandlingsalternativ utan att skapa konkurrens och därmed lägre priser på biologiska läkemedel då patenntiden löpt ut. Det är värdefullt för samhället, eftersom det kan frigöra resurser och ge fler patienter möjlighet att få behandling. Dessutom skapas utrymme för att introducera nya läkemedel. Biosimilarer kan dock tillföra ny patientnytta genom skillnader i formuleringar och administreringshjälpmedel.

Eftersom biosimilarer inte är exakta kopior av det biologiska originalläkemedlet, studeras biosimilarer kliniskt före godkännandet. Dessa kliniska studier är visserligen begränsade i sin omfattning men ger den förskrivande läkaren viktig kunskap om de nya läkemedlen inför beslutet att påbörja behandling.



**Eftersom biosimilarer inte är exakta kopior kan olika formuleringar och administreringshjälpmedel bidra till nya behandlingsalternativ för patienterna. Därmed kan biosimilarer öka patientnyttan.**

## Uppföljning

Vid godkännandet är kunskapen om läkemedels effekt och säkerhet begränsad. All läkemedelsintroduktion bör därför följas upp i syfte att ge ökad kunskap om läkemedlets plats i terapin.

Vid ansökan om godkännande lämnar företaget ett förslag till en s.k. riskhanteringsplan vilken beskriver hur företaget planerar att dokumentera och studera läkemedlets säkerhet i klinisk användning. Krav på riskhanteringsplan gäller såväl det biologiska originalläkemedlet som biosimilaren, men planerna kan se olika ut. Dessutom är många nya läkemedel enligt EU:s nya farmakovigilansdirektiv märkta med en svart triangel som uppmärksammar krav på särskild uppföljning. Det gäller även för biosimilarer.

Det finns därutöver intresse av att samla erfarenhet av biosimilarer som företeelse. Den delen av uppföljningen bör syfta till att få kunskap om de samlade medicinska och ekonomiska möjligheterna och konsekvenserna som användningen av biosimilarer leder till. Ett bra exempel är den möjlighet till uppföljning som finns inom Svenskt reumatologiskt kvalitetsregister och den policy som Svensk Reumatologisk Förening utarbetat där behovet att uppföljning betonas.





För att öka kunskapen om läkemedlets plats i behandlingen bör all läkemedelsintroduktion följas upp. Det är därför viktigt att sjukvården säkerställer resurser för uppföljning i form av personal och fungerande register.

## Introduktion av biosimilarer

När ett nytt läkemedel introduceras kan det ersätta befintliga läkemedel på olika sätt. En klinik eller förskrivare kan överväga att använda det nya läkemedlet i första hand vid nyinsättning eller när en patient behöver byta behandling. I det fall två läkemedel är identiska alternativ – som i fallet med generiska kopior av kemiska läkemedel – är det även möjligt att byta läkemedel upprepade gånger för samma patient vilket sker inom det generiska utbytessystemet som innebär att apoteken vid varje tillfälle expedierar det billigaste alternativet.



Eftersom biologiska originalläkemedel och biosimilarer inte är identiska kan apoteken – enligt nuvarande regelverk – inte automatiskt byta ut biologiska läkemedel på samma sätt som kemiska läkemedel.

Byten mellan biologiska läkemedel bör initieras av den behandlande läkaren och dokumenteras i syfte att öka kunskapen om biosimilarers plats i den kliniska vardagen.

Eftersom biologiska originalläkemedel och biosimilarer inte är identiska kan apoteken – enligt nuvarande regelverk – inte automatiskt byta ut biologiska läkemedel på samma sätt som kemiska läkemedel. Läkemedelverkets bedömning är – utifrån nuvarande vetenskapliga underlag – är att biologiska läkemedel inte är utbytbara. Många biologiska läkemedel administreras med injektionshjälpmedel vilket ytterligare försvårar ett utbyte.

Byten mellan biologiska läkemedel bör därför initieras av den behandlande läkaren och dokumenteras i syfte att öka kunskapen om biosimilarers plats i den kliniska vardagen. För att möjliggöra sådan uppföljning är det viktigt att det biologiska läkemedel som en enskild patient använt identifieras på ett korrekt sätt. I Sverige finns goda möjligheter för detta vid receptförskrivning men spårning till en enskild individ i slutenvården är en större utmaning. Det behövs också tydligare instruktioner från myndigheterna gällande dokumentation av så kallat batchnummer (dvs. numret på tillverkningsplatsen av det aktuella läkemedlet).

I och med att biologiska originalläkemedel och biosimilarer inte är direkt utbytbara är det naturligt att biosimilarer i första hand används för tidigare obehandlade patienter eller hos patienter som av medicinska skäl behöver byta behandling. Patienter som har en fungerande behandling bör ha möjlighet att stå kvar på den – oavsett om det är ett biologiskt originalläkemedel eller en biosimilar. Upphandlingar bör därför utformas så att den behandlade läkaren har flera biologiska läkemedel att välja mellan.

### **Låt patienter behålla en fungerande behandling:**

Biologiska originalläkemedel och biosimilarer är inte identiska.



Biosimilarer bör därför i första hand förskrivas till obehandlade patienter, eller till patienter som av medicinska skäl behöver byta behandling.

Upphandlingar bör därför utformas så att förskrivare har flera biologiska läkemedel att välja mellan.

# Mer Information

Europeiska läkemedelsmyndigheten EMA, [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

Svenska Läkemedelsverket, [www.mpa.se](http://www.mpa.se)

Biosimilars: what clinicians should know. Weise M et al. *Blood*, 2012;120(26):5111-7

What you need to know about Biosimilar Medicinal Products.  
Process on corporate responsibility in the field of pharmaceuticals access to medicines in Europe. A consensus information document. 2013.



Läkemedel är en viktig del av en god hälso- och sjukvård. Traditionellt har läkemedel tillverkats på kemisk väg men under de senaste decennierna har allt fler läkemedel tillverkats genom biologiska processer. Den utvecklingen har bidragit till att det idag finns nya behandlingar för flera allvarliga och kroniska sjukdomar, så som reumatism och cancer.

När patentskyddet för ett läkemedel upphör kan andra företag utveckla kopior. Kopior till kemiska läkemedel kallas generika och "kopior" till biologiska läkemedel kallas inom EU för biosimilarer.

Denna skrift syftar till att på ett överskådligt sätt bidra till ökad kunskap om biosimilarer.

