

Introduktion av biosimilarer kräver noggrann övervakning

En biosimilar är en kopia av ett biologiskt läkemedel, som i sin tur definieras av att det bildas i en biologisk källa (t ex cellinje). Generiska läkemedel syntetiseras på kemisk väg, har en betydligt enklare struktur och anses vara helt identiska med sina originalläkemedel.

En biosimilar är mycket lik men inte identisk med originalläkemedlet. Detta beror på att tillverkningsprocessen som sker i biologiska system inte går att styra lika minutiöst som kemisk syntetisering, vilket ger strukturell mikroheterogenitet. Detta är en naturlig och inbyggd egenskap hos alla biologiska läkemedel och förekommer hos ett originalpreparat över tid såväl som mellan ett originalpreparat och en biosimilar [1-3].

Skillnaderna som mikroheterogenitet representerar är dock minimala och oftast inte relevanta vad gäller klinisk effekt och säkerhet [4, 5].

Godkännande av biosimilarer bygger i huvudsak på molekylära och laborativa data, som visar övertygande likhet med originalprodukten [6, 7]. Därefter görs bekräftande och begränsade kliniska prövningar i enstaka indikationer som anses vara tillräckligt känsliga för att avslöja



Jan Marsal, med dr, ST-läkare
• jan.marsal@med.lu.se



Erik Hertvig, docent, överläkare; båda sektionen för gastroenterologi, Skånes universitetssjukhus, Lund/Malmö

eventuella skillnader i effekt och säkerhet jämfört med originalpreparatet.

Om originalpreparatet har multipla indikationer för sjukdomar extrapoleras resultaten till övriga indikationer. Sådan extrapolering är kontroversiell och godkänns inte i alla länder.

Godkända sedan 2006

Biosimilarer har varit godkända i Europa sedan 2006. Totalt 21 biosimilarer (de flesta hormonella preparat) har godkänts, och hittills har ingen dragits in, vilket är ett gott betyg för biosimilarkonceptet och den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA som är pionjärmyndighet inom området. Under 2015 gick patentskyddet ut för det första anti-TNF-preparatet (Remicade; infliximab), vilket möjliggjort försäljning av den första biosimilaren gällande en monoklonal antikropp (mAb) [3].

De ekonomiska incitamenten för att hämma respektive påskynda introduktionen av mAb-biosimilarer från olika intresstegrupper är betydande, vilket avspeglas i polariseringen av argumentationen. Den globala försäljningen av terapeutiska mAb motsvarade 2014 drygt 600 miljarder kronor och uppskattas växa med drygt 12 procent årligen de närmaste åren [8].

Förvirring och osäkerhet

För professionen har biosimilardebatten inneburit ökad kunskap om biologiska läkemedel. Strålkastarljuset har riktats mot eventuella skillnader mot originalpreparaten. Samtidigt har en del av ljuskäglan belyst de grundläggande förutsättningarna i produktionsprocessen för biologiska läkemedel och den variabilitet som dessa kan medföra även hos originalpreparaten [1].

Det är svårt att på ett enkelt och tydligt sätt förklara vad en biosimilar är, eftersom man inte kan benämna preparaten som generika men samtidigt är de så lika originalet att de kan förväntas fungera likvärdigt i klinisk praxis. Detta skapar förvirring och osäkerhet bland samtliga inblandade.

Om man som patient har en välfungerande behandling med ett originalpreparat, kan man bli ambivalent inför att bli

överförd till en »billig kopia« som inte är identisk med originalpreparatet och samtidigt se vinsten i att fler medpatienter i samma sats kan få tillgång till lika potent behandling. Vad gäller infliximab tillkommer det speciella förhållandet att den första biosimilaren, CT-P13, i flera länder säljs under två olika namn av olika bolag.

Likheter och skillnader gentemot originalet

Biosimilarkonceptet innebär nya principer för läkemedelsordination. Från att läkare de senaste decennierna skolats i att kräva evidens i form av publicerade kliniska studier får man vad gäller biosimilarer nu lita på på myndigheternas bedömning av i huvudsak prekliniska data.

Den lägre kostnaden för biosimilarer är beroende av de minskade kraven på kliniska effektdata. Om man skulle kräva samma typ av kliniska prövningar för samtliga godkända indikationer skulle utvecklingskostnaden sannolikt närma sig den för originalpreparatet.

Frågan kvarstår dock om man med säkerhet kan extrapolera molekylära data till klinisk verklighet respektive data från en indikation till en annan. Detta är delvis outforskade domäner och något av pudelns kärna för debatten kring biosimilarer [7, 9-14].

De prekliniska analyserna av CT-P13 som ligger till grund för godkännandet visar på stora likheter med originalprodukten men också vissa mindre skillnader [15]. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA har bedömt att dessa små skillnader inte har någon klinisk relevans, medan andra läkemedelsmyndigheter (t ex i Kanada) och experter argumenterar för att skillnaderna skulle kunna medföra försämrad klinisk effekt vid icke-studerade indikationer [12, 14].

Kliniska situationer i fem nivåer

Man kan diskutera införandet av CT-P13 för fem distinkta kliniska situationer:

- insättning av biosimilar hos patienter som är naiva för biologiska preparat
- byte från originalpreparat till biosimilar hos patienter som är i full remission
- byte hos patienter som inte är i full remission och där man önskar dosoptimala med biosimilar
- insättning av biosimilar hos patienter

HUVUDBUDSKAP

- En biosimilar är en mycket lik, men inte en identisk, kopia av ett biologiskt läkemedel. Olika uppfattningar råder om grad av likhet och huruvida heltäckande kliniska prövningar före rutinmässig klinisk användning är nödvändiga.
- Under 2015 har antikroppsbiosimilarer blivit tillgängliga. Då den första i raden av dessa mer komplexa biosimilarer nu introduceras, är det rationellt att göra det under noggrann övervakning för att i tid upptäcka eventuella skillnader i effekt och säkerhet.
- En välmonitorerad och framgångsrik introduktion bidrar till att stärka tilltron till biosimilarkonceptet inför framtida komplexa biosimilarer.
- Biosimilarer innebär betydande kostnadsbesparingar.

FAKTA 1. Analyser som ingår i biosimilarers godkännandeprocess.

KARAKTERISERINGS-STUDIER AV FYSIKALISK-KEMISKA EGENSKAPER

- molekylvikt, aminosyra-sekvens, glykosylerings-mönster, sekundär och tertiär struktur
- kvantifiering av strukturella varianter
- beskrivning av cellinjens restprodukter
- läkemedelsformuleringens pH och osmolalitet
- aggregeringstendens

KARAKTERISERINGS-STUDIER AV CT-P13: S BIOLOGISKA AKTIVITET

- bindningsförmågan/neutralisering av humant TNF α och TNF β samt TNF α från olika species

- Fc-delens bindningsförmåga till olika Fc-receptorer samt affinitet för C1q
- antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet (ADCC); komplementberoende cytotoxicitet (CDC)¹
- påverkan på T-cellers proliferation, apoptos, cytokinproduktion samt makrofagfunktion
- omvänd transmembran-TNF-signalerings¹
- bindningsförmåga till NK-cellers och neutrofila cellers Fc-receptorer

¹ Den anti-inflammatoriska effekten av anti-TNF IgG1-antikroppar medieras genom dels neutralisering av fritt TNF, dels apoptos av aktiverade leukocyter som uttrycker TNF på cellytan. När antikroppen binder till

TNF på cellytan induceras apoptos av dessa celler genom att a) antikroppens Fc-del aktiverar komplementfaktor C1, vilket leder till bildning av ett membranattack-komplex som perforerar målcellen (komplementberoende cytotoxicitet; CDC), b) NK-celler binder till Fc-delen via sina Fc-receptorer, varpå NK-cellerna frisläpper granzym B och perforin som lyserar målcellen (antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet; ADCC) och c) inbindningen av antikroppen till TNF på cellytan genererar en intracellulär signal som leder till apoptos (omvänd transmembran-TNF-signalerings).

Etanercept, som används mot reumatoid artrit men inte IBD, saknar proapoptotisk förmåga, och man tror att infliximabs proapoptotiska förmåga är betydelsefull för dess effekt vid IBD men inte vid reumatoid artrit.

handling med CT-P13 i klinisk praxis. I vissa svenska landsting har man förhandlat fram priser på CT-P13 som ger ansenliga kostnadsbesparingar jämfört med Remicade-behandling.

Runt hörnet väntar ett scenario med multipla biosimilarer till Remicade som kommer att konkurrera med prissättning. Hur ställer sig då förskrivare och patient till att byta inte bara en gång utan två eller tre gånger beroende på vilket preparat som för tillfället är billigast? En återkommande ståndpunkt tycks vara att det är acceptabelt att byta en gång men inte fler med tanke på den potentiella risken för immunogenitet som upprepade preparatbyten innebär.

I dagsläget är det få som förespråkar utbytbarhet på apoteksnivå med hänvisning till mikroheterogeniteten.

Strukturerad och övervakad introduktion

Godkännandeprocessen för biosimilarer kännetecknas av stor detaljrikedom och kritisk värdering. Det finns robusta prekliniska data som visar att likheten med originalpreparaten är mycket hög om än inte fullständig, och potentialen för kostnadsbesparingar och nytta för patienterna är stor.

Med tanke på att den första i raden av flera mAb-biosimilarer nu introduceras, torde det vara klokt att genomföra introduktionen under strukturerad övervakning av sjukdomsaktivitet, eventuella biverkningar och läkemedelskoncentrationer över tid vid såväl nyinsättning som byte.

Med fördel kan nationella kvalitetsregister - som det för IBD (SWIBREG) - användas för detta syfte. Den aktuella introduktionen av CT-P13 bör ses som ett led i en ny era där det är rationellt att acceptera något högre kortsiktiga kostnader för en välkontrollerad introduktion. Detta kan skapa förutsättningar för en långsiktig framgångsrik användning av mAb-biosimilarer med stor potentiell kostnadsbesparing och nytta för bredare patientgrupper. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Arvoden från läkemedelsindustrin för föreläsningar och rådgivning kring både biosimilarer och originalpreparat har erhållits (Hospira, AbbVie, MSD, BMS, Takeda och Ferring), likaså finansiellt forskningsstöd (Hospira, AbbVie och Ferring); detta gäller båda författarna förutom BMS som gäller endast Jan Marsal.

Citera som: *Läkartidningen. 2016;113:DWDE*

med nytt sjukdomsskov som tidigare erhållit originalpreparatet men avslutat behandlingen på grund av remission

- utbytbarhet på apoteksnivå.

Det finns experter som förespråkar att genomföra samtliga fem ovanstående nivåer utan ytterligare studiedata, de som rekommenderar att avstå från samtliga fem nivåer till dess det finns studiedata för respektive steg och experter som stödjer varianter däremellan.

Villrådighet bland gastroenterologer

Den generella inställningen till CT-P13 skiljer sig mellan olika specialiteter. Eftersom de kliniska prövningarna för CT-P13 är gjorda på patienter med reumatoid artrit eller ankyloserande spondylit, är det mindre kontroversiellt inom reumatologin med nyinsättning av biosimilar hos patienter som är naiva för biologiska preparat.

Gastroenterologisk expertis är dock mer villrådlig, eftersom kliniska prövningar vid inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) saknas [16]. Den europeiska organisationen för IBD avråder från all användning av CT-P13 vid IBD i väntan på kliniska data [17], och flera nationella IBD-organisationer har ställt sig bakom detta.

I Sverige tycks inställningen bland gastroenterologer vara att nyinsättning hos infliximabnaiva patienter (första situationen ovan) går bra men att byte (den andra och tredje situationen) bör göras antingen i studieform eller efter det att studiedata finns på plats och att utbyt-

barhet (den femte situationen) är kontraindicerad [18].

Åsikterna går dock isär även i Sverige. Det finns tex de som förespråkar byte framför nyinsättning givet att en andel av dem som nyinsätts på Remicade inte svarar på behandlingen. Många vill däremot avvakta med byte till dess att mer data finns, baserat bl a på data som visar att patienter med ankyloserande spondylit som genomgick byte från Remicade till CT-P13 (n = 84) uppvissade biverkningar i 71,4 procent jämfört med 48,9 procent bland dem som startade och fortsatte med CT-P13 (n = 90) [19].

Få förespråkar utbytbarhet på apoteksnivå

En fråga är vilken grad av evidens man nöjer sig med för de respektive situationerna. Det finns flera pågående studier kring användning av CT-P13 vid IBD, bl a en norsk och en holländsk bytesstudie, samt en inte sämre än-studie (non-inferiority) på naiva patienter med Crohns sjukdom. Resultat väntas under 2016-2017.

Nyligen publicerades ett material på 110 IBD-patienter, varav 74 just påbörjat behandling med CT-P13 (84 procent uppvissade behandlingssvar efter 8 veckor) och 36 hade genomgått byte (86 procent hade bibehållen effekt) [20]. En rad mindre material har presenterats på kongresser gällande CT-P13 på naiva patienter som visar liknande behandlingsresultat som för Remicade.

Parallellt har man under 2015 i bl a Danmark och Norge systematiskt infört be-

REFERENSER

1. Schiestl M, Stangler T, Torella C, et al. Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nat Biotechnol.* 2011;29:310-2.
2. Tebbey PW, Varga A, Naill M, et al. Consistency of quality attributes for the glycosylated monoclonal antibody Humira (adalimumab). *MAbs.* 2015;7:805-11.
3. Schneider CK. Biosimilars in rheumatology: the wind of change. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:315-8.
4. de Mora F. Biosimilar: what it is not. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80:949-56.
5. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood.* 2012;120:5111-7.
6. Läkemedelsverket. Principer för bedömning vid godkännande av biosimilarer. Information från Läkemedelsverket. 2015;26:8-10.
7. Ebberts HC. Biosimilars: in support of extrapolation of indications. *J Crohns Colitis.* 2014;8:431-5.
8. Ecker DM, Jones SD, Levine HL. The therapeutic monoclonal antibody market. *MAbs.* 2015;7:9-14.
9. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, et al. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood.* 2014;124:3191-6.
10. Lee H. Is extrapolation of the safety and efficacy data in one indication to another appropriate for biosimilars? *AAPS J.* 2014;16:22-6.
11. Gomollon F. Biosimilars: are they bioequivalent? *Dig Dis.* 2014;32(Suppl 1):82-7.
12. Feagan BG, Choquette D, Ghosh S, et al. The challenge of indication extrapolation for infliximab biosimilars. *Biologicals.* 2014;42:177-83.
13. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2007;132:763-86.
14. Health Canada. Summary Basis of Decision. Remsima. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2014_remsima_160195-eng.php
15. European Medicines Agency (EMA). European public assessment report, public summary. Inflectra (infliximab). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002778/human_med_001677.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
16. Hlavaty T, Letkovsky J. Biosimilars in the therapy of inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26:581-7.
17. Danese S, Gomollon F, Governing B, et al. ECCO position statement: the use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohns Colitis.* 2013;7:586-9.
18. Svensk gastroenterologisk förening. Användning av infliximab-biosimilarer vid inflammatorisk tarmsjukdom. Nationella riktlinjer. 31 aug 2015. http://www.svenskgastroenterologi.se/sites/default/files/pagefiles/SGF_riktlinjer_Biosimilarer_150903.pdf
19. Park W, Miranda P, Brzosko M, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (infliximab biosimilar) over two years in patients with ankylosing spondylitis: comparison between continuing with CT-P13 and switching from infliximab to CT-P13 [abstract]. *ACR/ACHP Annual meeting, San Diego, 25-30 okt 2013.*
20. Jung YS, Park DI, Kim YH, et al. Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: a retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30:1705-12.