

Biosimilarprodukter jämförbara med originalpreparaten

Men Läke medelsverket vill ännu inte klassificera medlen som utbytbara



MATS WELIN, apotekare, senior expert



JAN LILJEMARK, professor; båda Läke medelsverket, Uppsala

I detta nummer av Läkartidningen diskuterar Håkan Mellstedt förtjänstfullt potentiella problem vid bedömning av effekt och säkerhet hos »kopior« av biologiska läkemedel, s k biosimilarprodukter. Läke medelsverket, som aktivt deltagit i bedömningen av dessa produkter i det europeiska läke medelssamarbetet, ger här några farmaceutiska och kliniska kommentarer angående denna speciella produktgrupp.

EMA har gett ut riktlinjer

Ett biologiskt läkemedel innehåller en aktiv biologisk substans som både ska ha biologiskt ursprung och vara så komplext att man inte enbart genom slutkontroll kan verifiera produktens fulla identitet och egenskaper, utan måste ta hänsyn till produktionsprocess etc [1].

Alla substanser av biologiskt ursprung klassas därför inte som biologiska läkemedel. Exempelvis betraktas inte vitaminer, antibiotika och de flesta polysackarider som biologiska substanser, medan t ex insulin och andra rekombinanta proteiner, vacciner och plasmaderiverade produkter gör det.

Möjligheten att godkänna kopior av biologiska läkemedel, biosimilarprodukter, har funnits sedan 2004 inom EU [1]. Man ville med detta skilja dessa läkemedel från vanliga generika, eftersom man per definition inte fullständigt kan visa ekvivalens enbart genom fysikalisk, kemisk och biologisk testning eller med biotillgänglighetsstudier, utan också behöver konfirmerande prekliniska och kliniska studier.

Den europeiska läke medelsmyndig-

heten EMA har publicerat riktlinjer för hur kvalitetsaspekterna ska dokumenteras [2], och för ett antal substansgrupper anges även vilka kliniska studier som behövs för godkännande [3-7].

Hårda krav på kvalitetsdokumentation

Vi tycker att Håkan Mellstedt bortser från en viktig aspekt i sin artikel, nämligen de krav som inom EU ställs på kopietillverkaren att visa att preparatet överensstämmer strukturellt med den produkt som originaltillverkaren marknadsför inom EU.

Kraven på dokumentation av tillverkningsprocess och kontroll är i själva verket utförligare än vad som gäller för en originaltillverkare; förutom att dokumentera sin egen processutveckling och styrka att den kommersiella produkten är jämförbar med den som använts i kliniska studier ska man också visa jämförelser med originalprodukten.

Med tillgängliga moderna fysikaliska och kemiska metoder kan ett protein i dag karakteriseras detaljerat, inte bara vad gäller aminosyrasekvens utan också avseende föreningar och posttranslateriska modifieringar, t ex glykosylering.

Inga skillnader i aminosyrasekvens tillåts, likhet ska visas vad gäller glykosyleringsmönster, oxidationsmönster etc, och nivån av produktrelaterade föreningar måste vara i paritet med eller lägre än vad som finns i originalprodukten.

Inga bra exempel

De exempel som tas upp av Håkan Mellstedt i stycket om biosimilarprodukter vid cancerbehandling är inte exempel på skillnader mellan biosimilarprodukt och originalpreparat utan på skillnader mellan olika originalpreparat. Filgrastim och lenograstim är framställda från olika cellinjer, och lenograstim är till skillnad från filgrastim glykosylerat. Interferon alfa 2a och alfa 2b skiljer vad gäller en aminosyra.

Detta visar på vikten av att kunna styrka att man har rätt identitet och att



Foto: Maria Mosolova/Science Photo Library/IBL

Lika som bär? En biosimilarprodukt är en »kopia« av ett biologiskt läkemedel. Men Läke medelsverket har valt en försiktig linje och ser inte medlen som utbytbara.

inte generalisera mellan liknande produkter. En biosimilarprodukt som hävdas innehålla t ex interferon alfa 2a skulle aldrig godkännas om det inte bevisats att aminosyrasekvensen är den korrekta.

Problemet med att visa identitet finns

SAMMANFATTAT

Bedömning av jämförbarhet mellan ett biologiskt läkemedel och dess »kopia« (biosimilarprodukt) baseras på kemiska och strukturella prekliniska och kliniska studier.

Det är rimligt att godkännandet i flertalet fall omfattar alla originalproduktens indikationer när jämförbarhet visats.

Det finns inget principiellt hinder för utbytbarhet av biosimilarprodukter. Läke medelsverkets ståndpunkt i nuläget är dock att välja en försiktig linje och inte klassificera dessa produkter som utbytbara.

på motsvarande sätt också hos originaltillverkarna, som måste visa att produkten efter en genomförd ändring fortfarande har samma kvalitet. Exemplet med Eprex, där problem uppkom efter en ändring där man uppenbarligen inte kunde detektera de skillnader som uppstår – oavsett om man tillverkar original eller biosimilarprodukt – när man gör förändringar som potentiellt kan förändra produktens egenskaper.

Prekliniska och kliniska studier krävs

Till skillnad från vanliga generika är inte enbart en strukturell kemisk jämförelse tillräcklig för att godkänna en biosimilarprodukt, eftersom man trots en omfattande testning inte kan utsluta att det kan förekomma skillnader som inte detekteras.

Beslutet om godkännande baseras därför även på farmakologisk likhet visad i prekliniska studier, inkluderande t ex receptorbindningsstudier, och på kliniska studier. I dessa studier ska kinetisk och farmakodynamisk likhet visas på ett övertygande sätt. I flertalet fall har också likhet visats med originalprodukten i en eller flera jämförande kliniska effekt- och säkerhetsstudier [3-7].

När likhet på detta sätt dokumenteras kan en biosimilarprodukt godkännas. Till skillnad från Håkan Mellstedt anser vi att det då är rimligt att godkännandet i flertalet fall omfattar alla de indikationer som originalprodukten har och att SPC-texterna (summary of product characteristics) är harmoniserade.

Även om dokumentationen omfattar något hundratal patienter från kliniska prövningar, räcker detta inte för att visa annat än att större skillnader i immunogenitet kan utslutas. För att konfirmera att kliniskt relevanta skillnader avseende t ex immunogenitet inte finns, krävs därför ett omfattande riskhante-

ringsprogram under produktens hela livscykel [3-7].

Läkemedelsverket väljer försiktig linje

Det finns inte något principiellt hinder för utbytbarhet av biosimilarprodukter, men det är Läkemedelsverkets ståndpunkt i nuläget att inte klassificera produkterna som utbytbara. Osäkerhet om betydelsen av små skillnader i immunologiskt svar mellan individer samt att en del produkter är mycket komplicerade gör att Läkemedelsverket väljer en försiktig linje.

Orimliga krav om namngivning

Argumentet att biosimilarprodukter ska ha separata INN-namn [international non-proprietary names] har tagits upp av flera författare, men vi menar att man uppenbarligen vill lägga in för mycket i ett INN-namn. Tanken med användningen av INN-namn är att skilja på substanser som är olika och föra ihop substanser som relaterar till samma struktur, men inte att särskilja produkter med samma substans från olika tillverkare.

Att därför kräva att substansen i en biosimilarprodukt med t ex somatropin (humant tillväxthormon) skulle ha en annan beteckning just eftersom den är en biosimilarprodukt är därför orimligt. Vi har sedan länge t ex fem olika tillväxthormonpreparat godkända i Sverige (Genotropin, Humatrop, Norditropin, Saizen och Zomacton) tillverkade av olika företag i olika värdceller (E coli, jäst, mammalieceller) utan att det har orsakat något problem. Det är svårt att se att uppdykande av somatropinbiosimilarprodukter skulle äventyra detta.

Har man särskilda behov av t ex farmakovigilans får man använda andra system, t ex det som diskuteras [8] inom det regulatoriska samarbetet mellan EU, USA och Japan (International conference on harmonization, ICH), där produk-

terna förutom sitt INN-substansnamn också har specifika attribut som särskiljer dem från varandra. På så sätt kan man kontrollera biverkningsmönster från en specifik produkt utan att för den skull tappa möjligheten att bedöma effekter gemensamma för en speciell substans, t ex tillväxthormon.

Kräver särskild uppmärksamhet

Biosimilarprodukter är ett nytt område, där praxis och regelverk liksom den vetenskapliga basen ständigt utvecklas. Dessa komplicerade produkter kräver särskild uppmärksamhet, uppföljning och kunskap hos såväl forskrivare och farmaceuter som regulatoriska myndigheter.

Problemet med att visa jämförbarhet mellan det material som använts i kliniska studier, för att styrka olika indikationer, och det material som ska produceras kommersiellt är dock gemensamt för originalprodukter och biosimilarprodukter. Exemplet Eprex ovan visar tydligt på detta.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Kommissionens direktiv 2003/63/EG http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2003_63/dir_2003_63_sv.pdf
2. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Quality issues (EMA/CHMP/BWP/49348/2005) <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4934805en.pdf>
3. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: Non-clinical and clinical issues (EMA/CHMP/BWP/42832/2005) <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4283205en.pdf>
8. European Medicines Agency. Note for guidance on data elements and standards for drug dictionaries (EMA/CHMP/ICH/168535/2005) <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/16853505en.pdf>

Sommaradress?

Om du vill ta med Läkartidningen på semestern, anmäl då detta en vecka före aktuell vecka, dock senast den 15 juni.

Tel: 08-790 33 41 Fax: 08-20 21 50

E-post: pren@lakartidningen.se

