

Fakta om biologiske lægemidler og biosimilars



Indhold

<i>Biologiske lægemidler og biosimilars</i>	<i>Side 2</i>
<i>Biosimilars giver samfundet besparelser</i>	<i>Side 3</i>
<i>Sådan godkendes biosimilars</i>	<i>Side 4</i>
<i>Sundhedsstyrelsen anerkender biosimilars</i>	<i>Side 5</i>
<i>Kvalitetskontrol gennem alle led</i>	<i>Side 6</i>
<i>Biosimilars er vigtige for fremtidens sundhedsvæsen</i>	<i>Side 7</i>
<i>Fakta om biologiske lægemidler og biosimilars</i>	<i>Side 8</i>



Biologiske lægemidler og biosimilars

Biologiske lægemidler giver en målrettet terapi mod bestemte sygdomsprocesser. De fremstilles ved hjælp af bioteknologi og benyttes især på hospitalernes højt specialiserede afdelinger til behandling af gigtsygdomme, kræft, sklerose og blodsygdomme. Biologiske lægemidler udgør en stadigt vigtigere del af sygehussektorens behandlingstilbud til fremme af borgernes sundhed og livskvalitet. Samtidig er biologiske lægemidler omkostningstunge behandlinger, som ifølge Medstat.dk har medført, at sygehussektorens medicinudgifter er mere end tredoblede mellem 2000 og 2011 (2013).

Biosimilars skaber konkurrence mellem lige gode lægemidler

Biosimilære lægemidler – i daglig tale biosimilars – er ligeværdige behandlinger til de etablerede biologiske lægemidler, hvis patentbeskyttelse er udløbet. Biosimilars har samme kvalitet, sikkerhed og terapeutisk virkning som det originale biologiske lægemiddel og øger derfor udbuddet af behandlingstilbud.

Et større udbud af lige gode behandlinger øger konkurrencen mellem lægemiddelproducenterne. For patienterne betyder det, at flere kan komme i behandling inden for den samme økonomiske ramme. Desuden bliver nye og forbedrede behandlinger mere tilgængelige, når de etablerede behandlinger bliver billigere.

For samfundet betyder det besparelser på medicinudgifterne. For medicinalvirksomhederne giver det incitament til at forske og udvikle nye, forbedrede behandlinger. Desuden betyder flere valgmuligheder større forsyningssikkerhed.

Biosimilars kommer med en udvidet dokumentationspakke

Det er mere omfattende at dokumentere biosimilaritet mellem biologiske lægemidler end at dokumentere bioækvivalens mellem kemiske lægemidler, som det er praksis for generika. Derfor kræver Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) en udvidet dokumentationspakke, før et biologisk lægemiddel kan blive godkendt som biosimilar.

Der fastsættes individuelle dokumentationskrav til hvert biologisk lægemiddel for at sikre, at biosimilars svarer fuldstændig til det originale lægemiddel, som der sammenlignes med, i forhold til terapeutisk virkning, kvalitet og sikkerhed.

Fordele ved biosimilars

- Konkurrence mellem lægemidler giver samfundet lavere medicinudgifter.
- Billigere behandlinger med biologiske lægemidler betyder, at flere patienter kan komme i behandling inden for den samme økonomiske ramme.
- Lavere priser på velkendte lægemidler gør brugen af nye behandlinger mere økonomisk tilgængelig.
- Lavere priser på velkendte lægemidler øger incitamentet til at udvikle nye lægemidler.
- Forsyningssikkerheden forbedres, når lige gode lægemidler fremstilles af flere forskellige producenter.

Figur 1:
Prisudviklingen på de 10 lægemidler med størst omsætning i sygehussektoren. I modsætning til tidligere er der i dag udelukkende biologiske lægemidler på listen.
Kilde: Amgros (2013).

Figur 2:
Prisindeks for medicinudgifter i sygehussektoren og primærsektoren. Indeks 100 svarer til udgiften i 2000.
Kilde: Medstat.dk (2013).



Biosimilars giver samfundet besparelser

Biosimilars sammenlignes ofte med generika, fordi begge dele er alternativer til eksisterende behandlinger, som konkurrerer på prisen. I Danmark er vi førende i udnyttelsen af fordelene ved generika. Således viser analyser fra Apotekerforeningen (2013), at de danske priser på generika er blandt de laveste i Europa. Eksempelvis sparer danskerne ca. 1 mia. kroner ved at købe receptpligtig generika i Danmark frem for i Norge. Analysevirksomheden MedicaConsult (2011) har beregnet, at samfundet sparer ca. 5 mia. kroner årligt takket være generika.

Biosimilære lægemidler svarer i princippet til generika, fordi de i forhold til kvalitet, sikkerhed og terapeutisk virkning er lige så gode

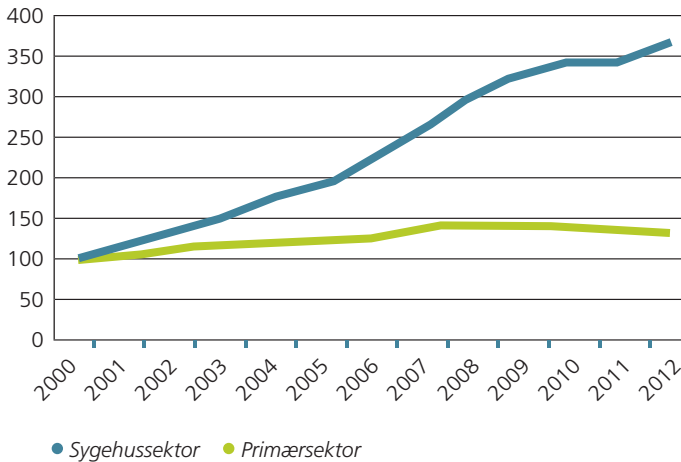
som et andet biologisk lægemiddel. På samme måde som generika kan biosimilars yde et værdifuldt bidrag til et sundhedsvæsen i balance.

Mellem 2000 og 2012 er medicinudgifterne i sygehussektoren ifølge Medstat.dk (2013) steget med mere end 350 %, hvilket er en stigning, der er mere end ti gange så høj som i primærsektoren, hvor udgiften kun er steget med 32 %. Forklaringen er bl.a., at biologiske lægemidler anvendes i et stadigt større omfang i sygehussektoren, hvorimod der i primærsektoren kun bruges et fåtal.

Figur 1:

Lægemiddel	Behandlings- område	2010 (kr.)	2011 (kr.)	2012 (kr.)
Biologisk lægemiddel	Gigt	369.157.982	384.452.392	422.273.590
Biologisk lægemiddel	Gigt	271.562.817	287.532.866	342.037.431
Biologisk lægemiddel	Øjenbehandling	193.555.388	209.696.681	276.370.671
Biologisk lægemiddel	Gigt	223.766.453	224.044.559	243.702.686
Biologisk lægemiddel	Brystkræft	193.482.748	214.907.623	232.766.293
Biologisk lægemiddel	Lymfeknudekræft og svær leddegigt	154.545.722	167.474.860	176.720.559
Biologisk lægemiddel	Sklerose	131.616.677	146.238.729	170.582.107
Biologisk lægemiddel	Kræft	118.979.064	118.070.629	148.619.122
Biologisk lægemiddel	Behandling med antistoffer	103.577.417	112.646.743	134.939.399
Biologisk lægemiddel	Sklerose	86.525.888	105.188.283	127.728.841

Figur 2:





Sådan godkendes biosimilars

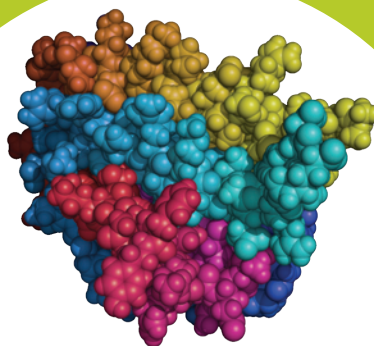
Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) er den myndighed, som overordnet udformer og kontrollerer standarderne for lægemidlers virkning og sikkerhed inden for EU. EMA har et omfattende evalueringsprogram for biosimilars, som vurderer alle tegn på afvigelser i forhold til det originale referenceprodukt. Hvis et biosimilar ikke har de samme egenskaber som referenceproduktet, bliver det ikke godkendt af EMA.

Til brug for godkendelsen af et biosimilar udarbejdes en omfattende dokumentationspakke indeholdende prækliniske og kliniske studier, analytiske data og funktionelle forsøgsresultater. De prækliniske

studier inkluderer farmakokinetiske og farmakodynamiske forsøg in vitro og in vivo – eventuelt suppleret med dyreforsøg. De kliniske forsøg (fase 1 og 3) involverer typisk hundredvis af patienter og raske frivillige, hvor lægemidlets sikkerhed og virkning testes farmakokinetisk og farmakodynamisk.

Selv om biosimilars i princippet kan sammenlignes med generika, er dokumentationskravene til biosimilars således langt skrapere.

Biologiske lægemidler er relativt store molekyler – her erythropoetin.



Samme undersøgelser af originaler og biosimilars

Formålet med dokumentationen for et biosimilar er ikke at fastslå en terapeutisk virkning, da den terapeutiske virkning allerede er velkendt fra det originale referencelægemiddel. Det ville hverken være videnskabeligt eller etisk forsvarligt at gentage de kliniske undersøgelser, som allerede er gennemført for det originale referencelægemiddel. Formålet med godkendelsesproceduren er at fastslå, om det biosimilære lægemiddel har samme egenskaber som referencelægemidlet. De nødvendige undersøgelser til formålet er identiske med de undersøgelser, der kræves af originale biologiske lægemidler, når deres produktionsprocesser ændres.

Kravene til dokumentationspakken fastsættes af EMA ud fra det konkrete referencelægemiddel. Den individuelle procedure sikrer, at alle aspekter er blevet grundigt vurderet og godkendt, før et biosimilar kan komme på markedet.

Godkendelse af indikationer

Når Det Europæiske Lægemiddelagentur godkender indikationer for et biosimilar, foregår det altid på baggrund af en vurdering af hver indikation. Der ekstrapoleres ikke automatisk indikationer for biosimilars, som det er tilfældet for traditionel generika. Derimod undersøges en lang række forhold i forbindelse med hver indikation enkeltvis.

Godkendelsesproceduren i EMA er så udførlig og fintmasket, at biosimilars utvivlsomt kan betragtes som terapeutiske alternativer til deres respektive referencelægemidler for alle de godkendte indikationer.



Sundhedsstyrelsen anerkender biosimilars

Christian K. Schneider er afdelingslæge i Sundhedsstyrelsens afdeling for lægemiddeludvikling og lægemiddelevaluering. Inden for Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har han siden 2007 rådgivet Committee for Human Medicinal Products som formand for ekspertudvalget om biosimilars, Biosimilar Medicinal Products Working Party. Desuden har han siden 2009 været formand for Committee for Advanced Therapies.

Bør der være medicinske grunde til at skifte fra et originalt lægemiddel til et biosimilar?

"Jeg vil som læge holde på, at individets og samfundets bedste skal ses som et hele. Vi kan sammenligne med poliovaccinen – risikoen for at få polio er i udgangspunktet ekstremt lav, men vi vaccinerer alle børn for at beskytte samfundet imod fremtidige udbrud af polio. På samme måde er biosimilars med til at beskytte samfundet mod et stigende udgiftspres, så vi kan give flere patienter adgang til nye og innovative behandlinger, som ofte er meget dyre."

Oplever du fordomme om biosimilars?

"Vi skal nok være bedre til at informere lægerne om godkendelsesprocessen og komme deres forbehold til livs. Det er fx en misforståelse, at biosimilars burde gennemgå de samme kliniske studier som originale lægemidler. Det ville være forkert at behandle patienter med placebo i forsøg, hvor de terapeutiske sammenhænge allerede er veldokumenterede. For at blive godkendt skal biosimilars derimod dokumentere konsistens med referencelægemidlet på alle vigtige egenskaber."

Ekstrapoleres indikationer anderledes for biosimilars end for originale lægemidler?

"Nej, ekstrapolation foregår efter de samme principper, som når fremstillingsprocessen ændres for et originalt lægemiddel, hvilket sker jævnligt. Her ekstrapoleres ligeledes på baggrund af analyser og den samlede dokumentation, og der foretages normalt ikke nye kliniske studier. For biosimilars vurderes alle indikationer grundigt, og der foretages et klinisk studie af den mest følsomme indikation, så der ekstrapoleres bestemt ikke automatisk."

Har et biosimilar altid samme kvalitet som det originale referencelægemiddel?

"I forhold til kvalitet og sikkerhed kan vi sige helt utvetydigt, at biosimilars er lige så gode som originale lægemidler – ellers bliver de ikke godkendt af EMA. Vi ser hverken færre eller flere eksempler på bivirkninger fra biosimilars end for andre biologiske lægemidler. Eventuelle bivirkninger ved at skifte mellem dem kan også skyldes skiftet i sig selv. EMA's krav til kvalitet og sikkerhed er identiske for biosimilars og originale biologiske lægemidler."



Christian K. Schneider, dr.med., er formand for ekspertudvalget Biosimilar Medicinal Products Working Party i Det Europæiske Lægemiddelagentur og Sundhedsstyrelsens afdelingslæge for lægemiddeludvikling og lægemiddelevaluering.



Kvalitetskontrol gennem alle led

Biosimilars produceres dels af medicinalvirksomheder med speciale i fremstilling af lægemidler uden patentbeskyttelse, dels af medicinalvirksomheder, der både fremstiller biosimilars og lægemidler, som de ejer et gældende patent på. Der er nemlig ingen praktiske hindringer for, at en konkurrerende medicinalvirksomhed kan producere et ligeværdigt biologisk lægemiddel, når patentbeskyttelsen på et originalt lægemiddel udløber. Fælles for alle producenter af biosimilars er, at de er underlagt streng kvalitetskontrol.

Fremstillingen kontrolleres af myndighederne

Producenter af biosimilars er underlagt den samme kontrol, som andre medicinproducenter i EU, hvilket betyder, at de nationale lægemiddelagenturer aflægger både rutinemæssige og uanmeldte besøg for at kontrollere, om reglerne for god fremstillingspraksis (Good Manufacturing Practice) overholdes.

Produktionen af biosimilars er omkostningstung og tager mellem 6 og 9 år. Da de forudgående analyser af referencemedicinen og myndighedernes krav til dokumentation og overvågning af medicinen efter markedsintroduktion desuden er meget ressourcekrævende, kræver det en velkonsolideret medicinalvirksomhed at sende biosimilars på markedet.

Overvågning af biosimilars i brug

Ligesom for andre biologiske lægemidler består en del af godkendelsen af et biosimilar i en vurdering af, om producentens såkaldte pharmacovigilance-systemer på plads. Her er tale om beredskaber, der kan opdage, vurdere og informere om uønskede effekter og andre problemer med lægemidlet efter dets markedsintroduktion.

Når medicinen er på markedet, fortsætter overvågningen (Post-Marketing Surveillance). Uønskede virkninger eller tegn derpå indberettes til EMA og offentliggøres i EudraVigilance-databasen, ligesom der udarbejdes regelmæssige rapporter om sikkerhedssituationen (Periodic Safety Update Reports). Der udføres eventuelt yderligere sikkerhedsstudier (Post-Authorisation Safety Studies) – også kendt som fase 4-forsøg.

For hvert lægemiddel foreligger desuden en risikostyringsplan (Risk Management Plan) om lægemidlets sikkerhed. Planen skal godkendes af Det Europæiske Lægemiddelagentur og er offentligt tilgængelig. Så længe medicinen er på markedet, bliver planen løbende ajourført.

Et biosimilar starter enten som en klonet cellelinje med det rette gen eller dyrkningsklare cellekulturer, som producenten af biosimilars har fremstillet eller indkøbt.

Cellekulturerne opdyrkes, cellerne høstes og forarbejdes, hvorefter den aktive ingrediens oprenses og forbindes med hjælpestoffer.



Biosimilars er vigtige for fremtidens sundhedsvæsen

Fordelene ved biosimilars er mange – konkurrencen mellem lige gode lægemidler giver besparelser for sundhedsvæsenet, flere patienter kan behandles inden for den samme økonomiske ramme, nye og forbedrede behandlinger bliver mere økonomisk tilgængelige, forsyningssikkerheden forbedres, og medicinalvirksomhederne får et større incitament til at forske og udvikle nye behandlinger. Derfor er det bemærkelsesværdigt, at anvendelsen af biosimilars i Danmark kun udvikler sig langsomt.

Da generika blev introduceret i Danmark, blev det mødt med modstand, der kan sammenlignes med modstanden mod biosimilars i dag. Siden har generika vist sig som et af de mest effektive redskaber til at prioritere sundhedsvæsenets medicinudgifter – og dermed skabt luft i sundhedsvæsenets medicinudgifter til at udbrede etablerede behandlinger og tilbyde nye typer lægemidler og nye behandlinger til flere patienter.

Enighed om sikkerhed for virkning og kvalitet

Både europæiske og nationale myndigheder informerer om fordelene ved biosimilars. I maj 2013 udgav Europa-Kommissionen eksempelvis en konsensusrapport med titlen "What you Need to Know about Biosimilar Medicinal Products", der er udarbejdet af en bredt funderet ekspertgruppe med deltagelse af læger, forskere, medicinalindustrien, patientorganisationer og europæiske sundhedsmyndigheder.

Rapporten informerer læger, patienter og beslutningstagere om, hvordan Det Europæiske Lægemedielagentur's godkendelse giver sikkerhed for, at et biosimilar er ligeværdigt med det originale referenceprodukt.

At der ikke kan lægges videnskabelige argumenter til grund for en forventning om, at et biosimilar skulle virke anderledes i klinisk praksis end referencelægemedlet, var ligeledes konklusionen, da det anerkendte videnskabelige tidsskrift "Blood" i december 2012 bragte en artikel (kvalitetssikret med peer review), hvor 19 eksperter gennemgår argumenter for og imod biosimilars. De konkluderer, at der skal demonstreres samme virkning, kvalitet og sikkerhed for at opnå myndighedernes godkendelse, og at modstanden mod biosimilars i dag typisk bunder i manglende indsigt i de principper og procedurer, som ligger bag myndighedernes godkendelse.

Fremtidens sundhedsvæsen har brug for biosimilars

I lighed med generika er brugen af biosimilars et værdifuldt redskab for et offentligt sundhedsvæsen, der skal fungere inden for et begrænset budget.

Det offentlige sundhedsvæsen kæmper allerede i dag med voldsomt stigende udgifter til hospitalsmedicin i takt med en højere gennemsnitlig levealder, flere tilfælde af livsstilssygdomme og en voksende palet af behandlingsmuligheder. Alt tyder på, at denne udvikling vil fortsætte i fremtiden. Derfor har det offentlige sundhedsvæsen brug for biosimilars.

Kilder:

Europa-Kommissionen (2013): "What you Need to Know about Biosimilar Medicinal Products." A Consensus Information Document. Process on Corporate Responsibility in the Field of Pharmaceuticals: Access to Medicines in Europe. Generaldirektoratet for Erhvervspolitik.

Blood (2012): "Biosimilars: what clinicians should know." Weise M, Bielsky MC, De Smet K, et al. Blood. 2012;120(26):5111-7.

Fakta om biologiske lægemidler og biosimilars

Biologiske lægemidler er specialiserede lægemidler, som giver en målrettet terapi mod bestemte sygdomsprocesser. Biologiske lægemidler er et af medicinalindustriens hurtigst voksende områder, og de udfylder en stadig vigtigere rolle i sygehussektorens behandlingstilbud, hvilket har medført stærkt stigende medicinudgifter i sygehussektoren. Ifølge tal fra Amgro (2013) og Medstat.dk (2013) lagde blot 10 biologiske lægemidler beslag på mere end 30 % af sygehussektorens samlede medicinudgifter i 2012.

Biosimilære lægemidler – biosimilars – er ligeværdige behandlinger til biologiske lægemidler, hvis patentbeskyttelse er udløbet. De har samme kvalitet, sikkerhed og terapeutisk virkning som det originale biologiske lægemiddel, hvilket øger konkurrencen på markedet.

Brochuren er vurderet af Etisk Nævn for Lægemiddelindustrien uden at give anledning til forbehold: "Det er granskningsmandspanelet's opfattelse, at brochuren er af rent oplysende karakter for biosimilars som en lægemiddelttype, og at dette sker uden direkte nævnelse eller anprisning af specifikke lægemidler."

Forskelle og ligheder	Traditionelle lægemidler	Biologiske lægemidler	
	Generika	Biosimilars	Reference-medicin
Molekylernes størrelse og struktur	Små med enkel struktur	Store med kompleks struktur	Store med kompleks struktur
Produktion	Kemisk	Syntese i levende celler (biologisk variation)	Syntese i levende celler (biologisk variation)
Stabilitet	Stabil	Instabil (opbevares på køl)	Instabil (opbevares på køl)
Udviklingstid	Ca. 3 år	Ca. 6-9 år	Ca. 10-15 år
Krav om kliniske studier	Bioækvivalens-studier	Kliniske studier, fase 1 og 3	Kliniske studier, fase 1, 2 og 3
Registrering	National eller europæisk procedure	Central procedure (EMA)	Central procedure (EMA)
Risikostyringsplan	Nej	Ja	Ja
Investering efter registrering	Lav	Middel	Høj
Bespareselspotentialer	Stort	Stort	-
Substituerbart	Ja	Nej	Nej

I denne folder kan du læse flere fakta om biosimilars. Find mere information her:
www.ema.europa.eu ● www.egagenerics.com ● www.igldk.dk

Industriforeningen for Generiske Lægemidler