

PUBLICERAD I NUMMER 2/2017

TEMAN

# Vad är biologiska läkemedel?

*Kristiina Airola / Skrivnen 28.4.2017 / Publicerad 12.6.2017*



Utvecklingen av molekylärbiologiska metoder under de senaste årtiondena har gjort det möjligt att utveckla och industriellt producera strukturellt komplexa biologiska läkemedel med en relativt specifik verkningsmekanism. Läkemedelsproteiner som producerats med hybrid-DNA-teknik, såsom

monoklonala antikroppar, är idag rutin i det kliniska arbetet. Biosimilarer har utvecklats till att vara likartade och jämförbara med sina biologiska referenspreparat, och ibruktagningen av dessa förväntas medföra avsevärda besparingar i läkemedelskostnaderna.

### **Vad är ett biologiskt läkemedel?**

Biologiska läkemedel innehåller enligt definitionen ett eller flera aktiva substanser som producerats av en biologisk källa eller härstammar från en sådan och som har en mätbar biologisk aktivitet. Till de biologiska läkemedlen räknas vacciner, blodpreparat (t.ex. koagulationsfaktorer), allergener, polysackarider (t.ex. heparin), preparat framställda med hybrid-DNA-teknik (t.ex. insulin och monoklonala antikroppar) och så kallade läkemedel för avancerad terapi (ATMP, advanced therapy medicinal products).

Biologiska läkemedel har använts redan i två århundraden, ända sedan smittkoppsimmuniseringen, men i det kliniska arbetet avser man med den här termen närmast de invecklade läkemedelsproteiner som utvecklats under de tre senaste årtiondena med biotekniska metoder. De här biotekniska läkemedlen skraddarsys för att fungera enligt en viss verkningsmekanism i kroppen, exempelvis så att de binds till en viss målmolekyl i kroppen, såsom en receptor, en signalsubstans eller en struktur i cellhöljet. Läkemedlet administreras i allmänhet som infusion i en ven eller som en subkutan injektion, eftersom det sönderfaller i magtarmkanalen. Administreringen av ATMP sker ofta kirurgiskt eller via patientens celler (genterapiprodukter).

De biologiska läkemedlen är den grupp läkemedel som växer snabbast, och över en tredjedel av alla nya läkemedel under de närmaste åren beräknas vara biologiska. Ansökningarna om försäljningstillstånd för de här läkemedlen behandlas centraliserat och koordineras av Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA). Läkemedelsverket / Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea valde redan i början av 2000-talet de biologiska läkemedlen som en prioritet i EU-samarbetet, och på så vis har Finland ackumulerat betydande expertis gällande bedömningen av kvaliteten, de icke-kliniska egenskaperna samt den kliniska effekten och säkerheten hos de här läkemedlen.

### **Särdrag i den biologiska läkemedelsterapin**

Det finns ett allt större utbud på biologiska läkemedel, både mot sällsynta sjukdomar och mot vanligare sjukdomar som cancer, diabetes, reumatiska sjukdomar, inflammatoriska tarmsjukdomar och astma. I synnerhet har de monoklonala antikropparna på ett avgjort sätt förändrat behandlingen av många tidigare svårbehandlade sjukdomar. Utöver en selektiv och bättre effekt kännetecknas de i allmänhet av mindre samverkan med andra läkemedel samt mindre njur- och levertoxicitet.

Biverkningarna är ofta förknippade med läkemedlets verkningsmekanism: En avigsida hos den immunsuppressiva effekten de biologiska läkemedlen exempelvis har i behandlingen av reumatiska sjukdomar är en ökad inflammations- och cancerrisk. Dessutom är en kännetecknande risk hos de biologiska läkemedlen läkemedelsproteinets immunogenicitet, dvs. kroppens immunreaktion mot proteinet, som bland annat kan orsaka överkänslighetsreaktioner och en sänkt effekt hos läkemedlet. Nyare biologiska läkemedel innehåller vanligen bara en human aminosyrasekvens, vilket minskar den här risken. Utvecklingen av antikroppar mot ett läkemedel i synnerhet i långvarig behandling kan kräva att man upphör med läkemedlet och byter ut det mot ett annat preparat.

### **Läkemedel för avancerad terapi**

Under det senaste årtiondet har läkemedel för avancerad terapi, dvs. gen- och cellterapiprodukter samt vävnadstekniska produkter, kommit till som en ny grupp av biologiska läkemedel. De utvecklas särskilt mot sjukdomar och vävnadsskador, mot vilka det tidigare inte har funnits lämpliga behandlingsformer. Inom EU har för tillfället fem ATMP-produkter försäljningstillstånd. Cellterapiprodukter och vävnadstekniska produkter utvecklas bland annat för behandling av diabetes och reparation av vävnadsskador. Utvecklingen av genterapiprodukter har varit fokuserad på behandlingen av cancer och ärftliga sjukdomar (Palomäki, i detta nummer).

### **Spårbarhet och förteckning över biologiska läkemedel**

Mellan olika tillverkningsstanser av ett biologiskt läkemedel kan det till en viss grad förekomma naturlig variation till följd av den komplicerade strukturen och produktionssättet. I enlighet med skyldigheten i EU:s läkemedelsdirektiv ska det alltid finnas uppgifter om ett preparat som en patient använder och det ska kunna spåras. Då kan man koppla eventuella biverkningar till det rätta preparatet och tillverkningsstansen. I enlighet med Fimeas föreskrift om expediering av läkemedel (2/2016) ska numret på preparatsatsen kunna tas fram fem år efter att läkemedlet expedierats. Fimea uppehåller en lista över biologiska läkemedel avsedda för humant bruk i samband med basregistret över läkemedelspreparat.

### **Biosimilarer för att stävja de växande läkemedelskostnaderna**

De biologiska läkemedlens andel i läkemedelskostnaderna är avsevärd, och användningen av dem har betydande hälsoekonomiska konsekvenser. Bland de tio största receptläkemedlen i fråga om partiförsäljningen 2015 fanns det åtta biologiska (**tabell 1**). De biologiska läkemedlens andel i Fpa:s utgifter för läkemedelsersättningar 2015 var nästan en fjärdedel. Patentskyddet för flera biologiska läkemedel har emellertid gått ut eller håller på att

gå ut, och utvecklingen av biosimilarer är mycket aktivt världen över. Biosimilarerna är likartade och jämförbara med det ursprungliga biologiska referenspreparatet (Ekman, i detta nummer). Likheten påvisas i omfattande analytiska och biologiska studier och därför behöver det kliniska utvecklingsprogrammet inte vara lika omfattande som för ett originalläkemedel. Av den orsaken kan de släppas ut på marknaden för ett lägre pris än originalläkemedlet.

I fråga om biosimilarerna genomgår vi just nu ett intressant skede: Det har funnits biosimilarer på EU-marknaden i tio års tid, men de har i huvudsak varit ganska enkla proteiner till strukturen, såsom tillväxtfaktorer. För många monoklonala antikroppar som nått en omfattande användning har det utvecklats eller utvecklas det för närvarande biosimilarer. Nya försäljningstillstånd och biosimilarläkemedel som därmed kommer att säljas också i Finland kan förväntas under de närmaste åren. En delvis ersättning av biologiska läkemedel med motsvarande biosimilarer antas leda till en betydlig sänkning av kostnaderna för läkemedelsterapi och å andra sidan göra det möjligt att ta nya läkemedel i bruk. I Finland har vi en plan för ett behärskat ibruktage av biosimilarer. Som en del av den kräver social- och hälsovårdsministeriets uppdaterade förordning om förskrivning av läkemedel att om det för ett biologiskt läkemedel finns ett biosimilar tillgängligt, ska läkemedelsförskrivaren i första hand av dessa jämförbara och alternativa läkemedelspreparat välja det som har det förmånligaste priset.

Tabell 1. De 10 mest sålda läkemedlen i Finland (euro, partiförsäljningspris, exkl. egen-vårdsläkemedel) 2015. Källa: Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet.

Läkemedel	Partiförsäljning, tusen euro	ATC-klass
Adalimumab *	46 500	L04AB04
Infliximab*	37 733	L04AB02
Etanercept *	31 685	L04AB01
Rituximab *	31 350	L01XC02
Glargininsulin *	30 403	A10AE04
Humant normalt immunglobulin *	29 279	J06BA02
Sitagliptin	26 054	A10BH01
Koagulationsfaktor VIII *	25 684	B02BD02
Trastuzumab *	22 496	L01XC03
Salmeterol och flutikason	22 133	R03AK06

\* Biologiska läkemedel



### **Kristiina Airola**

Med.dr, specialistläkare i hudsjukdomar och allergologi  
Överläkare, Fimea

### **MER OM ÄMNET**

#### Teman

(<http://sic.fimea.fi/web/sv/kolumnerna/teman>)

### **LITTERATUR**

Förteckning över biologiska preparat. [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi) ([www.fimea.fi/laakehaut\\_ja\\_luettelot/perusrekisteri/luettelo-biologisista-valmisteista?navopen=1](http://www.fimea.fi/laakehaut_ja_luettelot/perusrekisteri/luettelo-biologisista-valmisteista?navopen=1))

Expediering av läkemedel. Föreskrift 2/2016. Föreskrift av Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet. [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi) (<http://www.fimea.fi/documents/160140/764653/M%C3%A4%C3%A4r%C3%A4ys.pdf/9332fa84-d115-41e2-b357-19eb28191312>)

Saastamoinen Leena K, m.fl. **Lääkevuosi 2015**. I boken: Suomen lääketilasto 2015 (Finlands läkemedelsstatistik 2015). Helsingfors: Fimea och Fpa 2016, s. 25.

Social- och hälsovårdsministeriet. SHM:s förordning om ändring av social- och hälsovårdsministeriets förordning om förskrivning av läkemedel (1088/2010).