

Substans

En tidning från Läkemedelskommittén i Västra Götalandsregionen

Nr.3 juni 2015

Ny regional läkemedelsdag 6 oktober!

Läkemedelskommittén bjuder in alla läkare i den offentliga och privata sjukvården i VGR till en innehållsrik utbildningsdag om läkemedel. Programmet hittas i sin helhet på anmälningssidan, se nedan.

6 oktober kl. 9.30 – 16.00

(registrering och fika från 9.00)

Clarion Hotel Post

Drottningtorget 10, Göteborg

Ur programmet:

Icke-farmakologisk behandling vid sömnstörning

Elna Persson, psykolog

Sömnläkemedelsprojektet i VGR

Claes Ridderbjelke, projektledare

Vad innebär evidensbaserad läkemedelsbehandling?

Henrik Sjövall, HTA-centrum,

Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Nytta och risk med antitrombotiska läkemedel för äldre

Sigurd Vitols, SBU

Biologiska läkemedels roll

– nu och i framtiden

Bengt Ljungberg och Ann Johnsson,

Läkemedelsverket

Nya reumaläkemedel – vad behöver allmänmedicinaren tänka på?

Dan Norberg, Terapigrupp Reumatologi

Vandrande diagnospanorama:

Tiden, kulturen och de flytande gränserna mellan friskt och sjukt

Karin Johannisson, idéhistoriker och

författare, Uppsala universitet

Anmälan senast 28 september på:

www.vgregion.se/lakemedelsdag

Anmälan är bindande, men platsen kan överlåtas till annan person.

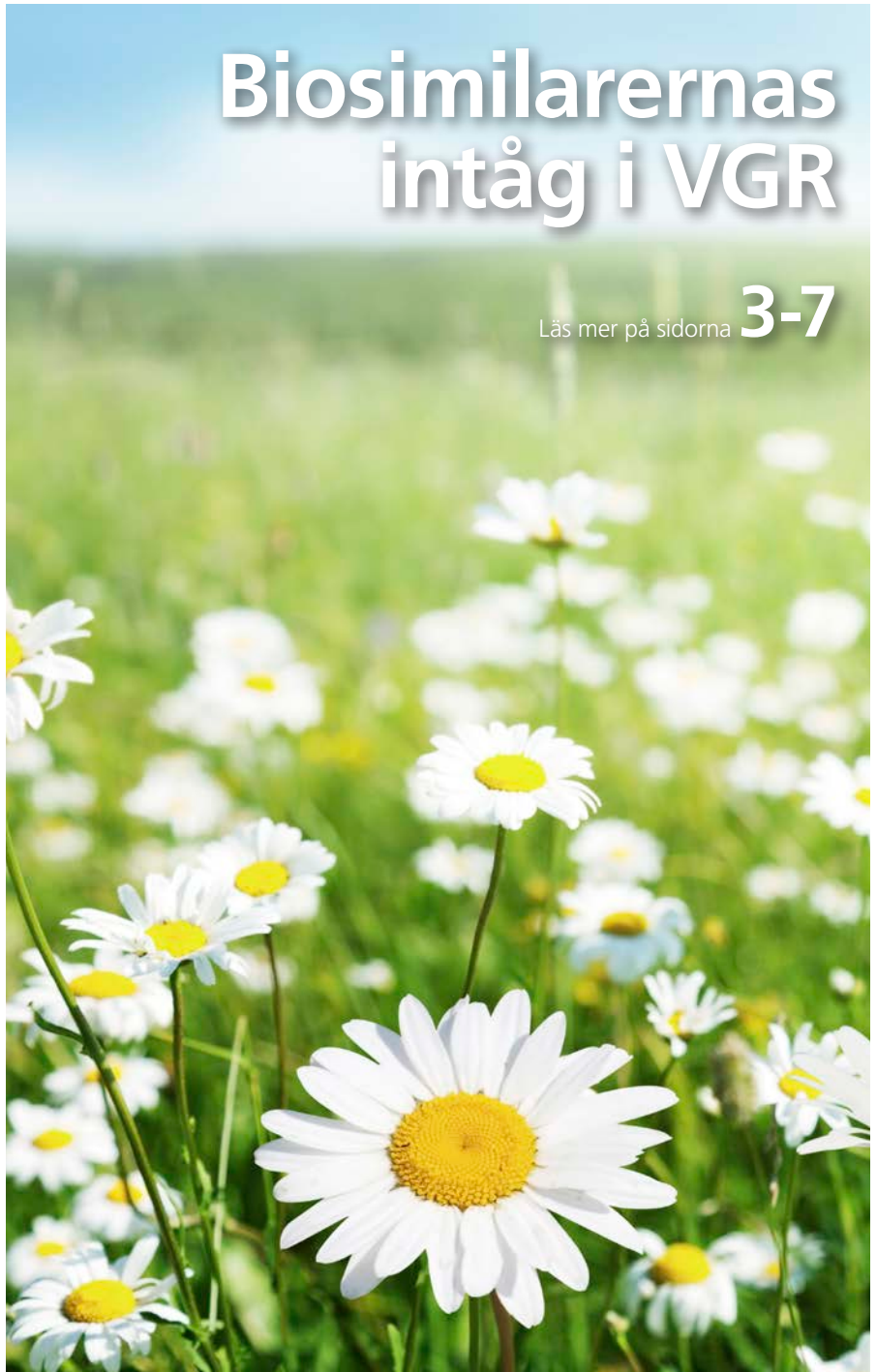
Varmt välkomna!

Läkemedelskommittén i

Västra Götalandsregionen

Biosimilarernas intåg i VGR

Läs mer på sidorna **3-7**



**Ny Regional Medicinsk
Riktlinje – Läkemedel:
D-vitaminbrist**

Läs mer på sidan **2**



TREVLIG
SOMMAR

REGIONALA MEDICINSKA RIKTLINJER – LÄKEMEDEL

Nyheter

Med detta nummer följer en helt ny RMR-Läkemedel för behandling av D-vitaminbrist. Riktlinjen har tagits fram av Terapigrupp Osteoporos och här ges en kort introduktion. Alla RMR-Läkemedel hittas på: www.vgregion.se/vardgivarstod/riktlinjer

NY REGIONAL MEDICINSK RIKTLINJE – LÄKEMEDEL: D-vitaminbrist

Behandling med D-vitamin i form av prohormonet kolekalciferol har endast bevisad nytta för skeletthälsa när brist på D-vitamin (25-OH-D) föreligger. För andra sjukdomar saknas entydig evidens för eventuell nytta.

I Sverige är D-vitaminbrist vanligt förekommande hos äldre på särskilda boenden, i vissa invandrapopulationer, hos patienter med höftfraktur eller malabsorption samt i ett antal andra patientkategorier. Socialstyrelsen skriver i nationella riktlinjer att det föreligger en överbehandling av postmenopausala kvinnor med kalcium och D-vitamin. Behandling med dessa läkemedel bör endast ges vid dokumenterad brist eller

vid samtidig läkemedelsbehandling mot osteoporos, med t.ex. bisfosfonater.

Diagnos före behandling!

För diagnos av D-vitaminbrist mäts 25-OH-D, kalcium, parathormon och alkaliskt fosfat i serum. Alternativt mäts först 25-OH-D och vid låga nivåer (<50 nmol/L) kompletteras utredningen med övriga prover. 25-OH-D <25 nmol/L utgör brist medan 25-OH-D 25-50 nmol/L benämns insufficiens.

Behandlingsindikation finns vid

- brist
- insufficiens, vid samtidigt lågt kalcium och förhöjda nivåer av parathormon och/eller alkaliskt fosfat

Dosering

Dosen kolekalciferol bör anpassas efter serumnivån av 25-OH-D. Det individuella svaret på behandling varierar stort, men 800 E kolekalciferol brukar ofta resultera i en ökning om ca 20 nmol/L i 25-OH-D. Livsstilsråd om ökat kostintag av fisk, t.ex. lax, sill och makrill samt berikade livsmedel så som mini-, lätt- och mellanmjölk bör ges. Råd om begränsad soljusexponering bör också ges. 15 minuters solexponering på armar och ben under sommaren ger mer än tillräcklig daglig dos D-vitamin. Kalcium bör i regel ges i kombination med D-vitamin för att säkerställa ett kalciumintag om 1200 mg per dag hos äldre män och kvinnor.

Uppföljning

Behandlingseffekten av kalcium och D-vitamin bör följas upp laborativt, ca 3-4 månader efter insatt eller ändrad behandling.

Terapigrupp Osteoporos



Foto: Magnus Gölander

ORD FÖR ORD

Under 2015 och 2016 prövar Läkemedelskommittén att använda en av sina två regionala läkemedelsdagar för presenta-

tion av REKlistan. Den första REKdagen gick av stapeln tidigt i våras. Förutom föreläsningar om aktuella ämnen innehöll dagen två mingelsessioner. Många besökare uppskattade att få direktkontakt med terapigrupperna för diskussion. Vi har fått god respons på upplägget och vi kommer på ett liknande sätt presentera REKlistan 2016 den 2 februari.

Parallellt med detta förblir höstens läkemedelsdag, den 6 oktober, mer traditionell. Vi har fått ihop vad vi uppfattar som ett spännande och varierat innehåll. På förstasidan får ni en glimt av upplägget; utskick av det slutliga programmet görs före sommaren. Vi hoppas att ni finner det lockande. Möjlighet att anmäla sig via Regionkalendern finns redan.

I vårens sista Substans gör vi en satsning på att beskriva nuläget vad gäller biosimilarer; biologiska läkemedel som liknar, men inte är identiska med, ett

godkänt biologiskt läkemedel. I en artikel beskrivs allmänt om hur dessa läkemedel fungerar; här tas bland annat upp vilka krav som ställs för registrering. I tidningen finns också en kort sammanfattning från ett möte arrangerat av Dagens Medicin 4 februari i Stockholm då biosimilarer diskuterades. Aktuella frågor var indikationsextrapolering, immunogenicitet, switch och farmakovigilans. Utöver dessa två artiklar beskriver terapigrupperna också kort läget inom sina respektive ämnesområden vad gäller dessa preparat i Västra Götalandsregionen. Ämnet återkommer på läkemedelsdagen den 6 oktober, då inbjudna från Läkemedelsverket föreläser om biologiska läkemedel idag och i morgon.

Jan Carlström

Ordförande i Läkemedelskommittén i Västra Götalandsregionen

Biosimilarernas intåg i VGR

En biosimilar är ett biologiskt läkemedel som liknar, men inte är identiskt med, ett godkänt biologiskt läkemedel. Godkännandekraven är ett "mellanting" mellan det som krävs för originalläkemedel (biologiska eller kemiska) respektive generika (kopior av kemiska läkemedel). Detta har lett till viss osäkerhet vid introduktionen i klinisk verksamhet. Biosimilarer har funnits en längre tid för bl.a. erythropoietinpreparat och tillväxthormon, men användningsgraden varierar såväl internationellt som inom Sverige och VGR. Biosimilarernas intåg i VGR får än så länge sägas vara försiktigare än i andra delar av landet. Nu ökar emellertid antalet biosimilarer, allteftersom patenten löper ut på originalen. Då kan nya ställningstaganden behöva göras. Här ges en översikt inklusive erfarenheter hos de regionala terapigrupperna på sidorna 4-6.

Biologiska läkemedel

Ett biologiskt läkemedel definieras som ett preparat vars aktiva substans har producerats i eller renats fram ur material av biologiskt ursprung (levande celler eller vävnad) och som på grund av sin komplexitet inte kan karakteriseras enbart genom testning av slutprodukten. Man måste alltså även ta hänsyn till tillverkningsprocessen för att säkerställa läkemedlets kvalitet. Biologiska läkemedel är oftast mycket komplexa och kan exempelvis vara: vacciner, blodprodukter/plasmaderiverade läkemedel, antiserum, antikroppar, enzymer, interferoner, peptider, polysackarider, avancerade terapier (t.ex. generapi).

Ansökan om godkännande inom något EU-land måste ske genom den centrala proceduren (via den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA) om det biologiska läkemedlet är framställt genom rekombinant DNA-teknik, användande av transformerade celler eller hybridom och metoder för monoklonala antikroppar.

Biosimilarer

En biosimilar är ett biologiskt läkemedel som liknar, men inte är identiskt med, ett godkänt biologiskt läkemedel. Biosimilarerna avser att konkurrera med originalpreparatet efter dess patentutgång, men är definitionsmässigt inget generikum, eftersom den inte är identisk med originalet. Detta faktum är inget självändamål; det är en följd av att stora biomolekyler, på grund av sin komplexitet, måste tillverkas i levande celler. Tillverknings-sättet komplicerar framtagandet; det är kostsamt såväl att tillverka biosimilarerna som att försöka säkerställa att den är kliniskt likvärdig med originalet. Detta medför att introduktion av en biosimilar vid patentutgång medför en måttlig besparingspotential jämfört med introduktion av generika. Eftersom kopior av kemiska läkemedel blir helt identiska saknas krav på effekt- och säkerhetsstudier. Det räcker att visa bioekvivalens,

dvs. i korthet att man uppnår samma plasmakoncentrationer som med originalet. Därtill är tillverkningsprocessen billig. Till skillnad från biosimilarer är de ofta utbytbara på apotek, vilket befrämjar önskvärd prispress.

Krav på biosimilarer

För att få största möjliga ekonomiska "generikaeffekt" vid introduktion av biosimilarer försöker man minimera antalet kliniska studier. Detta får vägas mot osäkerheten kring effekt och säkerhet med molekyler som bara är nästan identiska med originalet. Hittillsvarande biosimilarer är proteiner och att få celler i olika miljöer att tillverka dem med identisk aminosyrasekvens är tämligen enkelt. Därefter modifieras proteinerna oftast posttranslationellt, bland annat genom att sockerstrukturer adderas (glykosylering) och här kan celler bete sig olika. Varierande glykosylering och annan modifiering kan, men måste inte, leda till skillnader i effekt och säkerhet inklusive immunogenicitet.

Inför registrering måste biosimilarer, utöver kemisk och kvalitetsmässig kontroll, i allmänhet genomgå en klinisk jämförande studie mot originalpreparatet på en (1) indikation. Från den indikationen "extrapoleras" sedan utfallet till övriga indikationer som alltså inte måste studeras. Detta kompromissförfarande torde bli tilltagande omdiskuterat i takt med att patentutgångar berör alltmer komplexa och högt glykosylerade proteiner. Diskussionen kompliceras av att celler inte bara kan bete sig olika i olika fabriker, utan även ändra sig över tid i en viss produktionsanläggning utan att man fullt ut kan monitorera detta. Olika batcher av original kan alltså skilja sig lika mycket som original kontra biosimilarer. Därmed kan krav på rigorösa kliniska jämförelser mellan biosimilar och original bemötas med lika höga krav på jämförelser mellan batcher av samma preparat.

Sammantaget är registreringsförfarandet för biosimilarer att betrakta som en kompromiss mellan biologiska, ekonomiska och politiska hänsyn. Att biosimilarer endast kan registreras genom EMAs centrala procedur torde vara ett uttryck för denna komplexitet.

Utvecklingen av biosimilarer

Över tid blir alltmer komplexa biosimilarer, större och mer glykosylerade, aktuella för registrering. Historien går från relativt okomplicerade proteiner som filgrastim, somatropin och insulin, via erythropoietin, till den nu aktuella, betydligt mer komplexa monoklonala antikroppen infliximab. Denna är den första i en rad monoklonala antikroppar som väntas bli aktuella som biosimilarer och kan därmed vara intressant att begrunda. Infliximab hämmar TNF-alfa och används vid inflammatoriska sjukdomar. Originalpreparatet Remicade är indicerat för reumatoid artrit, ankyloserande spondylit, psoriasisartrit, psoriasis, Crohns sjukdom och ulcerös kolit. En biosimilar, under varumärkena Inflectra och Remsima, har godkänts av EMA på samtliga dessa indikationer baserat på kliniska studier rörande enbart reumatoid artrit och ankyloserande spondylit. Godkännandet på övriga indikationer bygger på extrapolering.

Extrapolering

Vad gäller de inflammatoriska tarmsjukdomarna är indikations-extrapolering inte okontroversiell. Det har föreslagits att verkningsmekanismer utöver TNF-alfahämning spelar betydande roll vid dessa indikationer, till skillnad från vid reumatoid artrit och ankyloserande spondylit. Det är kanske främst antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet, ADCC, som diskuteras i detta sammanhang. Därtill finns prekliniska data som indikerar lägre ADCC med biosimilarerna än med originalet, kanske på basen av annorlunda glykosylering. Det finns samtidigt prekliniska data som motsäger en sådan skillnad. I slutändan har olika

Erfarenheter och reflektioner kring biologiska läkemedel

Terapigrupp	Vilka biologiska läkemedel finns inom ert terapiområde idag?	Vilka biosimilarer finns inom ert terapiområde idag?	I vilken utsträckning används biosimilarerna?
Blod	Inom vårt område finns främst EPO-preparat (erythropoietin) samt monoklonala antikroppar mot lymfom och myelom. Sedan tidigare har vi alla koagulationsfaktorer m.m. som framställs ur plasma. Många av faktorpreparaten (VIII-IX) framställs dock rekombinant idag.	Eporatio, Eporex och Neorecormon är epoietiner med egna effektdata, men kliniskt anses de vara biosimilarer. Retacrit och Binocrit är godkända biosimilarer till Eporex i Europa. De rekombinanta faktor VIII-preparaten Advate, Helixate och Kogenate har samma aminosyrasekvens, men tillverkas med olika metoder och har därför olika säkerhetsrisker.	Eporatio är upphandlat och rekommenderat och används rutinmässigt.
Diabetes	Insuliner	Biosimilar till insulin glargin (Lantus) kommer i år.	Ingen erfarenhet. Vi har ännu inte diskuterat precis hur introduktionen ska gå till.
Endokrinologi	Inom endokrinologin finns somatropin med indikation tillväxstörning av olika genes (barn) och substitutionsbehandling av vuxna med uttalad tillväxthormonbrist. Det finns flera olika originalpreparat: Genotropin, Humatrope, Norditropin, NutropinAq, Saizen och Zomacton	Omnitrope är biosimilar till Genotropin som är det mest förskrivna somatropinpreparatet i VGR.	Biosimilar insätts nu i princip rutinmässigt på SU på nya patienter med adult GH-brist. Till yngre åldrar har introduktionen varit försiktigare.
Mage-tarm	<i>För inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) finns TNF-hämmare:</i> adalimumab (Humira), golimumab (Simponi), infliximab (Remicade) <i>samt en ny integrinhämmare:</i> vedolizumab (Entyvio)	Inflectra och Remsina är biosimilarer till Remicade som kommit i vår.	Ingen erfarenhet ännu, men i nuläget kommer vi inte att byta på patienter som redan står på original. Således preliminärt endast i begränsad omfattning vid nyinsättning. Vi är intresserade av resultaten av NOR-SWITCH (se sidan 7), men dessa väntas inte förrän 2016.
Onkologi	En mängd monoklonala antikroppar finns för behandling av maligniteter i bl.a. bröst, tjock-/ändtarm, lungor, njurar, ovarier, hud och blod. Tillväxtfaktorn filgrastim (G-CSF) används mot neutropeni under cytotoxisk kemo-terapi. Det finns även långverkande pegfilgrastim. Denosumab (Xgeva) är en monoklonal antikropp mot osteoklaster som används för att förhindra frakturer vid skelettmetastaser.	Nivestim, Ratiograstim och Zarzio är biosimilarer till Neupogen Novum (filgrastim). Inga biosimilarer bland cancerläkemedlen ännu.	Nivestim är upphandlat och används rutinmässigt. Inom hematologin används dock originalpreparatet Neupogen Novum vid stamcellsdonation. Till barn används Neupogen i vanlig ampull (ej förfylld spruta) för att kunna anpassa dosen. Nivestim finns visserligen i förfylld spruta med en lägre dos på 12 ME, men denna används ytterst lite i regionen.
Reumatologi	<i>TNF-hämmare:</i> infliximab (Remicade), golimumab (Simponi), adalimumab (Humira), certolizumabpegol (Cimzia), etanercept (Enbrel) <i>B-cellsreducerande:</i> rituximab (Mabthera) <i>T-cellshämmare:</i> abatacept (Orencia) <i>Interleukin 6-hämmare:</i> tocilizumab (RoActemra)	Infliximab-biosimilarerna Inflectra och Remsina	Ringa erfarenhet än så länge. Initialt kommer biosimilarer användas i begränsad omfattning vid nyinsättning. Bra om en gemensam linje förs i VGR och att en konsekvent uppföljning sker, t.ex. via SRQ, vårt register.

Läkemedel och biosimilarer i de regionala terapigrupperna

Har det dykt upp problem vid introduktionen av biosimilarer?	Är det stor prisskillnad mellan original och biosimilarer inom ert område?	Fler biologiska läkemedel/biosimilarer på gång inom ert område? Framtidsscenario från ert perspektiv?
Skillnader i EPO-produkternas praktiska utformning har ställt till med vissa problem. Följsamheten är dock god till upphandlat preparat.	Det är en stor besparing att välja Eporatio framför något annat EPO-preparat vid rekvisition och det är billigast också vid förskrivning.	Långverkande EPO- och faktorpreparat finns/är på väg in på marknaden. Fördelen för patienterna kommer behöva vägas mot det högre priset tills dess att patenten gått ut och biosimilarer introducerats. En selektiv HIF-prolylhydroxylasinhämmare, roxadustat, för peroral behandling vid renal anemi är nu i fas III-studier. Detta är ett kemiskt läkemedel som skulle kunna minska behovet av EPO. Vidare kan idarucizumab, ett antikroppsfragment, bli godkänt som antidot till dabigatran (Pradaxa) under 2015.
Ingen erfarenhet	Oklart; TLV har inte fattat beslut om förmån för insulin glargin än.	De flesta insulinerna förutspås få konkurrens av biosimilarer, men originalpreparaten kommer ha kvar en plats i arsenalen.
Injektionspennorna för de olika preparaten skiljer sig åt i utformning och handhavande. Introduktionen av biosimilaren har nu underlättats av att aktuell penna utvecklats och justerats, så att den blivit mycket användarvänlig.	Prisskillnaden varierar mellan 3,5 och 15,8% beroende på vilket originalpreparat man jämför mot.	Inga nya biosimilarer på gång som vi känner till. Inom 5-10 år kommer väl de flesta originalpreparat finnas kvar, dock trolig ökning av biosimilarer under denna tid. Synen på biosimilarer inom GH-området har ändrats påtagligt senaste åren mot bakgrund av ökad användning inklusive bilden av säkra preparat, förutom priset.
Ingen erfarenhet	Se nedan för Inflectra och Remsima. En annan aspekt gäller subkutana TNF-hämmare. Dessa kräver mindre kontakt med sjukvården. Om det blir väldigt stora prisskillnader som gör infliximab mer attraktivt än subkutana beredningar behövs förstärkning på mottagningarna för intravenös administrering. Detta kan minska vinsten med billigare läkemedel.	I specialfall av IBD och psoriasis, och detta är ingen ovanlig kombination, kan ustekinumab (Stelara) komma att användas. IBD är dock inte godkänd indikation.
Det har skett upphandling vid två tillfällen vilket inneburit preparatbyte. Introduktionen har till viss del komplicerats av att företagen har olika sätt att benämna styrkan i de förfyllda sprutorna. Billigare biosimilarer för filgrastim har inneburit byte från Neulasta som ges vid 1 tillfälle i varje behandlingscykel, till att dosera filgrastim dagligen under ca 8 dagar. Detta kräver mer sjukvårdsresurser och blir krångligare för patienten.	Det är en 10-20-faldig skillnad mellan biosimilar och originalet. Det är också stora prisskillnader mellan filgrastim och pegfilgrastim, vilket har lett till att filgrastim används i större utsträckning. Företagen lanserar nya läkemedel med förlängd duration (pegfilgrastim) och nya administreringssätt (Mabthera och Herceptin i subkutan beredning) för att hålla kvar marknaden, men också för att förenkla för vården och patienten. Här är det viktigt att inte bara titta på läkemedelskostnaden, utan även andra kostnader som är av betydelse.	Neulasta har patentutgång 2017-18. En biosimilar, Ristempa, är registrerad, dock oklart om/när den kommer bli tillgänglig. Det finns dessutom redan en konkurrerande långverkande G-CSF, lipegfilgrastim (Lonquex), med samma indikationer och dosering som Neulasta. Troligtvis kommer biosimilarer på vissa av de monoklonala antikropparna, såsom Mabthera och Herceptin, inom några år, ännu oklart när. Generellt kommer säkerligen biosimilarer för de flesta läkemedel som har stora volymer.
Ingen erfarenhet	Inflectra och Remsima är billigare än Remicade vad gäller pris på recept. Landstingen kan dock ha avtal för originalpreparat, så det går inte säga säkert vad som är billigast i varje enskild verksamhet.	Patentet för Mabthera har gått ut, men det är inga biosimilarer i sikte ännu. Patentet för Enbrel går ut inom kort och här kan ev. biosimilarer väntas.

Erfarenheter och reflektioner kring biologiska läkemedel och biosimilarer i de regionala terapigrupperna

Terapigrupp	Vilka biologiska läkemedel finns inom ert terapiområde idag?	Vilka biosimilarer finns inom ert terapiområde idag? Utveckling?
Andning- Allergi-ÖNH	Omalizumab (Xolair) är en monoklonal antikropp mot IgE som har indikationerna svår allergisk astma och kronisk spontan urtikaria.	Inom astmaområdet kommer fler biologiska läkemedel, bl.a. interleukinhämmaren mepolizumab, men biosimilarer dröjer.
Gynekologi	Biologiska läkemedel finns för gynekologisk cancer, främst ovarialtumörer. Även follitropin alfa för ovulationsstimulering är biologiskt framställt. Sedan tidigare har vi immunoglobuliner som utvinns ur plasma. Dessa används inom obstetrik.	Biosimilarer för follitropin alfa finns tillgängliga nu. Inom gynonkologin kan biosimilarer förväntas när patent löper ut.
Hjärta-kärl	Det finns inga biologiska läkemedel nu, men två nya monoklonala antikroppar (alirocumab och evolocumab) väntas godkännas inom hyperlipidemiområdet närmaste året. Exakt indikation är inte klar än.	Inga biosimilarer ännu
Hud	<i>För psoriasis finns TNF-hämmare:</i> infiximab (Remicade), etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira) <i>och interleukinhämmare:</i> ustekinumab (Stelara) och sekukinumab (Cosentyx)	Infiximab-biosimilarerna Inflectra och Remsima är godkända för psoriasis och psoriasisartrit. Utvecklingen inom psoriasisområdet är mycket intensiv och fler biologiska läkemedel kommer; även med nya verkningsmekanismer. På sikt följer därmed sannolikt fler biosimilarer.
Infektion	Inom hepatitområdet har sedan länge interferoner använts. Sedan tidigare har vi även immunoglobuliner som utvinns ur plasma. Dessa används vid immunbristsjukdomar.	Inga biosimilarer ännu
Neurologi	För behandling av MS med skovförlopp finns sedan tidigare flera injektionspreparat; beta-interferoner och glatirameracetat. Nya biologiska läkemedel har under senare år revolutionerat MS-behandlingen; natalizumab (Tysabri) och alemtuzumab (Lemtrada). Rituximab (Mabthera) har ej godkänd MS-indikation men används i vissa fall. Immunoglobuliner används vid bl a Guillain-Barré. Botulinumtoxin används vid bl.a. spasticitet och dystona tillstånd.	Inga biosimilarer ännu i sikte för MS, men det kommer nya biologiska läkemedel och troligen även biosimilarer. Vi räknar med att biologiska läkemedel i framtiden också kommer att användas vid neurodegenerativa sjukdomar, såsom Alzheimer och Parkinson.
Osteoporos	Denosumab (Prolia) är en monoklonal antikropp som används mot osteoporos när bisfosfonat inte är lämplig. Se även Onkologi för malign indikation.	Inga biosimilarer ännu
Urologi	Biologiska läkemedel används mot njurcancer. För prostatacancer finns inga biologiska läkemedel utöver denosumab (Xgeva) som frakturprofylax vid skelettmetastaser. Se även Onkologi.	Inga, men det kan antas komma biosimilarer inom cancerområdet framöver.
Vätskor och nutrition	Inga moderna biologiska läkemedel inom vårt område. Sedan tidigare har vi albumin som utvinns ur plasma. De albuminpreparat som finns idag godkändes emellertid innan registreringsprocessen för biosimilarer infördes.	Inga. Albuminpreparatet Alburex framställs med en ny produktions-/fraktioneringsmetod jämfört med Albunorm, men definieras inte som biosimilar.
Ögon	<i>VEGF-hämmare som motverkar blodkärlstillväxt vid diabetiska makulaödem och retinala trombos:</i> aflibercept (Eylea) och ranibizumab (Lucentis) Okriplasmin (Jetrea) är också ett biologiskt läkemedel, men används inte i VGR eftersom vitreomakulärt traktionssyndrom i första hand åtgärdas kirurgiskt.	Inga biosimilarer ännu. Ett nytt biologiskt läkemedel är på gång för torr åldersrelaterad makuladegeneration; en större patientgrupp än våt makuladegeneration.

fortsättning från sidan 3

myndigheter gjort olika tolkningar och prioriteringar. EMA och ett antal nationella myndigheter har godkänt extrapolering medan Health Canada valt att inte godkänna biosimilaren på tarmindikation. Biosimilarföretagen uppger nu genomföra en frivillig klinisk studie för att förbättra kunskapsläget och klargöra situationen. I Norge (där biosimilaren funnits sedan 2013) genomförs den randomiserade, dubbelblindade och offentligt finansierade studien NOR-SWITCH som undersöker byte till

Remsima jämfört med fortsatt behandling med Remicade. Studien inkluderar patienter med Crohn och ulcerös kolit och resultat väntas 2016.

Blick mot framtiden

Exemplet infliximab indikerar att sjukvården i framtiden kommer behöva ta ställning till alltmer komplexa biosimilarer, ibland kanske med diskutabel dokumentation, åtminstone initialt och för vissa indikationer. I denna process förutsätts expertorgan att bidra med kunskap. På

föregående sidor ges de regionala terapigrupperna tillfälle att kommentera läget vad gäller biosimilarer inom sina respektive områden. Principiellt torde diskussionen kunna struktureras upp i fyra olika scenarier: nyinsättning respektive switch, vid studerad respektive extrapolerad indikation.

*Magnus Axelsson,
Specialistläkare, Klinisk farmakologi,
Läkemedelsenhet SU*

Hur går de nationella tongångarna om biosimilarer?

Biosimilarernas "intåg" diskuterades på ett möte arrangerat av Dagens Medicin den 4:e februari i Stockholm. Mötet lockade upp emot hundra åhörare, där merparten hade anknytning till läkemedelsindustrin, men på plats fanns också läkare, verksamhetschefer, apotekare, patientföreträdare samt representanter från myndigheter och landsting. Några av frågorna som belystes var immunogenicitet, indikations-extrapolering, switch och farmakovigilans. Här ges några axplock från mötet.

Dagsläget

Reumatolog Christopher Sjövall inledde med att redovisa hur Svensk Reumatologisk Förening (SRF) och Svensk Gastroenterologisk Förening (SGF) förbereder sig för biosimilarernas intåg. SRF har arbetat med ett policydokument avseende vilka patienter som ska behandlas med biosimilarer. SGF har ännu inte någon gemensam policy för patienter med inflammatorisk tarmsjukdom, utan det är upp till varje landsting att ta ställning till hur man vill göra. Bägge föreningar fokuserar dock på användning av biosimilarer vid nyinsättning. Gastroenterologerna har därutöver brottats med frågan kring indikationsextrapolering. Jan Marshall redogjorde för principen utifrån exemplet med skillnaden i glykosylering mellan originalprodukten Remicade och biosimilaren, som teoretiskt skulle kunna ge en försämrad effekt hos patienter med just inflammatorisk tarmsjukdom (se ovanstående artikel). Vidare diskuterades och betonades uppföljning i register som torde vara absolut nödvändig för att kunna dra slutsatser om effekt och säkerhet i klinisk användning. Som i de flesta sammanhang är alla positiva till nogsam uppföljning, men i praktiken drunknar sjukvården i olika register och tid och pengar för att sköta dokumentationen i praktiken saknas i många fall. Reumatologer och gastroenterologer tänker utnyttja sina redan befintliga webregister.

Immunogenicitet och switch

Eftersom biosimilarer inte är exakta kopior av originalet finns förutsättningar för att kroppen kan känna av en skillnad. På så sätt skulle upprepa byten av biologiska preparat teoretiskt kunna öka risken för immunreaktioner med autoantikroppsproduktion. Neutraliserande antikroppar kan vid höga titrar orsaka allvarliga allergiska reaktioner och de kan också medföra att den kliniska effekten försämras eller uteblir. Osäkerhet kring ev. skillnader i det immunologiska svaret ligger till grund för att många ställer sig tveksamma till s.k switch, dvs. ett medvetet byte från originalprodukt till billigare biosimilar, hos patienter med en pågående effektiv och välfungerande behandling. För denna patientgrupp vill många avvakta tills studieresultat och klinisk erfarenhet talar för att bibehållen effekt och tolerabilitet föreligger vid switch. Tills vidare tänker man sig således att biosimilarer framförallt kommer att vara aktuella vid nyinsättning. Den ovan nämnda NOR-SWITCH-studien förväntas bidra med viktig information härvidlag.

Uppföljning

Ett praktiskt problem när det gäller uppföljning av biologiska läkemedel, oavsett om det handlar om biosimilarer eller original, är de bristfälliga möjligheterna att följa preparat från olika tillverkningsbatcher. Sedan den nya farmakovigilans-

lagen infördes i juli 2012 finns det ett myndighetskrav från EMA på att inte bara läkemedelsnamnet utan även batchnumret ska registreras. Hittills finns inget specifikt system för detta, men kan göras i patienternas journal. Flera specialistföreningar kommer att använda sina kvalitetsregister. Läkemedelsföretagen håller för närvarande på att utveckla ett system för att skydda Europas läkemedelsdistribution från förfalskade läkemedel. Där kommer varje expedierad läkemedelsförpackning att vara spårbar med batchnummer m.m. Detta system kan då utnyttjas i farmakovigilanssyfte.

Vad händer nu?

Alla är eniga om att skapa mesta möjliga nytta för patienterna inom ramen för tillgängliga ekonomiska resurser. Ska vi då använda pengarna till att direkt behandla fler, om än med viss osäkerhet, eller ska vi vara försiktiga och introducera biosimilarna successivt och då på ett strukturerat sätt med nyinsättningar först? När dagen var slut hade vi mer kunskap i bagaget, men också en känsla av att var och en skulle åka hem till sitt. Men vem vet? Mötet kanske var startskottet till ett intensivt samarbete mellan regioner och specialistföreningar.

Karin Nylén, Överläkare, Klinisk farmakologi, Läkemedelsenhet SU



På gång i regionen!

Regional läkemedelsdag

6 oktober 2015 – se framsidan!

Utbildningsdag om Barn och neurologi

(behandling av epilepsi, huvudvärk och migrän)

4 november 2015

Plats: Läppstiftets konferens, Göteborg

Målgrupp: Läkare inom eller med intresse för barnsjukvård i VGR

Program och anmälan annonseras på: www.vgregion.se/lakemedel/utbildning

Arrangör: Terapigrupp Barn och ungdom

Gastroenterologi för Primärvården

28/9, 20/10, 5/11

Anmälan och mer information: www.vgregion.se/gastro

Arrangör: Terapigrupp Mage-tarm

Utbildningsdag om Astma och KOL

19 november 2015

Plats: Ägget, NÄL, Trollhättan

Målgrupp: Läkare och sjuksköterskor i VGR som arbetar med astma och KOL inom primärvård eller på sjukhus

Program och anmälan annonseras på: www.vgregion.se/lakemedel/utbildning

Arrangör: Terapigrupp Allergi-Andning-ÖNH

Utredning och behandling av D-vitaminbrist – ny RMR

24 november 2015

Plats: Radisson Blu, Göteborg

Målgrupp: Läkare i VGR

Program och anmälan annonseras på: www.vgregion.se/lakemedel/utbildning

Arrangör: Terapigrupp Osteoporos

Inbjudan till utbildningarna skickas även ut via förvaltningarna



Sommartider – fästingtider

Vid behandling av erythema migrans är fenoximetylpenicillin förstahandsval (1g 1x3 för vuxna). Vid nyttillkomna neurologiska symtom som facialispares och neuralgisk smärta kan neuroborrelios misstänkas. Lumbalpunktion krävs för diagnos! Kontakta infektionskliniken för vidare utredning. Diffusa symtom som yrsel, kronisk kroppsvärk, kronisk trötthet, generaliserad ledvärk, polyneuropati är inte neuroborrelios!

Tänk på att...

...receptfria tabletter med paracetamol bara får säljas på apotek efter den 1 november 2015, enligt beslut av Läkemedelsverket. Bakgrunden är en ökning av antalet avsiktliga tablettförgiftningar där tillgänglighet bedöms som en betydande riskfaktor. Flytande form och brustabletter berörs inte.

...Zovirax ögonsalva inte kommer vara tillgänglig igen förrän tidigast i mars 2016. Orsaken är produktionsproblem. Licensförskrivning av aciklovir eller den likvärdiga substansen ganciklovir är möjlig. Kontakta apotek om vilka läkemedel som går att anskaffa.

...du som har Melior som journal-system kommer kunna se förskrivningar som gjorts via Sesam LMN. Förutsättningen är att förskrivaren använder patientbundet uthopp "Sesam LMN – patient" i Melior vid förskrivning av läkemedelsnära produkter inom diabetes, inkontinens, stomi och sårnar. En journalanteckning skapas då automatiskt. För åtkomst till Sesam LMN via Melior loggar du in med ditt TjänsteID+ (Internet Explorer 10 krävs).

...det finns en ny behandlingsrekommendation för astma från Läkemedelsverket. Se hemsidan: www.lakemedelsverket.se

...topikalt ketoprofen (gel; Orudis och Siduro) kan ge fototoxiska reaktioner vid solexponering, även i soldis.

Nästa Substans kommer i oktober
Manusstopp 1/9!

Ansvarig utgivare:
Jan Carlström

Redaktör:
Ulrika Wall

Redaktionskommitté:
Lena Gustafsson
Anders Larsson
Björn Nilsson

Substans

Läkemedelskommittén i
Västra Götalandsregionen
Regionens Hus
405 44 Göteborg
E-post: substans@vgregion.se



Du hittar alla nummer av Substans på:

www.vgregion.se/vardgivarstod/substans