

# Líftækniyf og hliðstæður þeirra

## Kolbeinn Guðmundsson

yfirlæknir, Lyfjastofnun



[Kolbeinn.Gudmundsson@lyfjastofnun.is](mailto:Kolbeinn.Gudmundsson@lyfjastofnun.is)

Líftækniyf eru sá lyfjaflokkur sem vex einna hraðast í dag. Þau eru allt frá fremur litlum sameindum á borð við insúlín og vaxtarþætti upp í stórar sameindir, til dæmis einstofna mótefni sem þróuð eru af miklu hugviti gegn mjög sértækum lyfjamörkum. Nú eru að koma á markað eftirlíkingar þeirra líftækniyfja sem ekki eru lengur varin einkaleyfi. Öll þekkjum við samheitalyf (*generics*) en eftirlíkingar líftækniyfja (*biosimilars*) eru hins vegar ekki samheitalyf í sama skilningi. Nokkur umræða hefur skapast um íslenskt orð yfir „biosimilar“ og virðist „líftækniyfshliðstæða“ ætla að hafa vinninginn þó að óþjál sé. Nokkur slík lyf eru nú þegar á markaði hér á landi og von er á mikilli fjölgun þeirra. Ástæðan fyrir þeim mun sem er á líftækniyfshliðstæðum og hefðbundnum samheitalyfjum tengist því hversu flókin líftækniyfjin eru. Það er ekki einfalt að framleiða nákvæmar eftirlíkingar líftækniyfja. Við framleiðsluna nýta menn sér bakteríu-, sveppa- eða frumuræktanir og einhvers breytileika getur gætt milli framleiðslulotna líftækniyfs (bæði frumlyfs og hliðstæðu). Eðlilega vakna ýmsar spurningar varðandi þetta.<sup>1</sup>

Þegar samheitalyf eru þróuð er virka efnið hið sama og í frumlyfinu en ekki eru endilega notuð sömu hjálparefni eða í sömu hlutföllum. Gerðar eru miklar kröfur til hreinleika virka efnisins, stöðugleika og uppleysanleika ef til dæmis um töflur er að ræða. Einu klínísku rannsóknirnar sem þá þarf að gera eru frásogsrannsóknir sem verða að vera innan ákveðinna vikmarka. Yfirleitt eru slíkar rannsóknir gerðar á heilbrigðum einstaklingum. Samheitalyf sem

uppfyllir sett skilyrði getur fengið sömu ábendingar og frumlyfið án þess að hafa nokkurn tímann verið gefið sjúklingi.

Eftirlíkingar líftækniyfja (líftækniyfshliðstæður) byggja á svipaðri hugmyndafræði og samheitalyf. Lyfjastofnun Evrópu (EMA) hefur gefið út ítarlegar leiðbeiningar um hvernig þróa skuli slík lyf.<sup>2</sup> Í stuttu máli felst þróunarferlið í forklínískum rannsóknum (sem ekki þarf fyrir samheitalyf), frásogs- og lyfjahvarfarannsóknunum (eins og fyrir samheitalyf) og að lokum klínískum rannsóknum í hópi sjúklinga (fasa þrjú rannsóknum). Yfirleitt er ekki þörf á fasa tvö rannsóknum í þessu ferli þar sem virkni er þekkt hjá frumlyfinu. Lyfjaþróun hliðstæðunnar líkist þannig meira styttri útgáfu af fullri þróun nýrra lyfja heldur en þróun samheitalyfs. Í fasa þrjú rannsóknunum þarf að sýna fram á virkni í hópi sjúklinga sem telst næmur fyrir verkun lyfsins á þann hátt að mælanlegt sé, og einnig er reynt að útiloka óeðlilega svörum ónæmiskerfisins við lyfinu þar sem um prótín er að ræða. Til dæmis má mæla vöxt barna á vaxtarhormónum, áhrif insúlíns á blóðsykur eða bólgusvörum í liðum. Ekki er sjálfsgefið að hliðstæðan fái allar ábendingar frumlyfsins nema það sé vel rökstutt og jafnvel gerð krafa um rannsóknir í öðrum sjúklingahópum. Fer það eftir eðli lyfsins í hverju tilviki.

Sömu gæðakröfur eru gerðar til framleiðslu hliðstæðra líftækniyfja og frumlyfja, þannig að áhyggjur af ófullnægjandi gæðum eru ekki á rökum reistar. Sumir læknar hafa sett spurningamerki við víðtækum ábendingum á grunni eins sjúklingahóps og auðvitað er alltaf auðveldast og öruggast að halda sig við eitthvað sem er vel þekkt. Mjög miklar kröfur eru hins vegar gerðar á öllum stigum þróunar til að sýna fram á sama virka efni og sömu virkni þess á til dæmis viðtaka. Almennt er sú afstaða tekin að krefjast frekar meiri gagna en minni. Hugsanlegt er að með tímanum og fenginni reynslu af líftækniyfshliðstæðum verði jafnvel gerðar minni kröfur um klínískar rannsóknir en nú er gert. Í þessu samhengi er mjög mikilvægt að hægt sé að

rekja aukaverkanir (þar með talið skort á verkun) til lyfsins og lyfjaframleiðandans. Ekki er enn samstaða um nafngiftir hliðstæðra líftækniyfja en undirritaður er á þeirri skoðun að nafn lyfsins skuli gefa til kynna að um hliðstæðu sé að ræða.

Útskiptanleiki frumlyfs og hliðstæðu er kannski mesta hitamálið. Sú ákvörðun er í höndum heilbrigðisyfirvalda hvers lands og hafa 15 Evrópuríki þegar lagst gegn almennum útskiptum. Íslensk yfirvöld hafa enn ekki tekið afstöðu til þessa máls. Undirritaður er á þeirri skoðun að fara skuli hægt í sakirnar. Sjálfsagt er að hefja meðferð nýrra sjúklinga á hliðstæðu en varast ber að skipta oft milli hliðstæðra lyfja, fyrst og fremst vegna fræðilegs möguleika á ónæmissvörum.

Verð hliðstæðra líftækniyfja er að jafnaði lægra en frumlyfsins og því sjá yfirvöld hér tækifæri til sparnaðar. Vegna flókinnar framleiðslu verður verðmunurinn líklega ekki eins mikill og dæmi eru um á samheitalyfjamarkaðnum.

Líftækniyfshliðstæður eru komnar til að vera og mikilvægt að allir aðilar séu upplýstir um hvaða kosti og hugsanlega galla þessir nýgræðingar bera með sér. Mikilvægt er að sátt og samvinna sé milli notenda (lækna og sjúklinga) og heilbrigðisyfirvalda (greiðenda) um innleiðingu þeirra í heilbrigðiskerfið.

Þessi leiðari lýsir persónulegum skoðunum höfundar og er ekki settur fram í nafni EMA eða Lyfjastofnunar.

## Heimildir

1. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ, et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 2012; 120: 5111-7. doi: 10.1182/blood-2012-04-425744
2. Guideline on Similar Biological Medicinal Products [http://health.apmnews.com/depechesPublieesDepeches.php?annee\\_2008&mois\\_2&jour\\_21](http://health.apmnews.com/depechesPublieesDepeches.php?annee_2008&mois_2&jour_21) – apríl 2014.

## Biologics and biosimilars

Kolbeinn Guðmundsson MD  
Chief Medical Officer,  
Icelandic Medicines Agency