



SBU KOMMENTERAR

PUBLIKATION NR: 2024_06

PUBLICERAD: 29 SEPTEMBER 2024

NEDLADDAD: 25 APRIL 2026

Risker vid byte mellan biologiska originalläkemedel och biosimilarer

Innehåll

Översiktens huvudfråga	3
Översiktens sammanfattande slutsats	3
SBU:s sammanfattande bedömning av översiktens kvalitet	3
Varför kommenterar SBU denna översikt?	4
SBU:s sammanfattande kommentarer	5
Användning av biosimilarer och förekomst av switch i Sverige	5
Översiktens frågeställning	6
Studier inkluderade i översikten	6
Översiktens metod	8
Översiktens resultat och slutsatser	9
Analys av effekt i undergrupper	10
Immunogenicitet	10
Projektgrupp	10
SBU	10
Ordförklaringar och förkortningar	10
Referenser	11

Observera att det är möjligt att ladda ner hela eller delar av en publikation. Denna pdf/utskrift behöver därför inte vara komplett. Hela publikationen och den senaste versionen hittar ni på www.sbu.se/2024_06

Översiktens huvudfråga

Finns det några allvarliga risker vid byte mellan originalpreparat och biosimilarer för patienter som är välinställda på originalpreparatet [1]?

Översiktens sammanfattande slutsats

Författarna bedömer att det inte finns någon skillnad i ogynnsamma allvarliga effekter eller immunogenicitet när man byter från originalpreparat till biosimilar, jämfört med byte från originalpreparat till originalpreparat (inget byte).

SBU kommenterar översiktens slutsats

- Författarnas slutsats, att det inte finns någon betydande skillnad i risk för allvarliga biverkningar eller mortalitet vid byte från originalpreparat till biosimilar jämfört med originalpreparat till originalpreparat, är välgrundad och tillförlitlig. Slutsatsen är baserad på många studier som inkluderar de viktigaste biologiska läkemedlen med ett stort patientmaterial. Sammanvägda effekter visar på absoluta riskskillnader nära noll med smala konfidensintervall.
- Trots detta finns en viss osäkerhet på grund av relativt få händelser i de sammanvägda studierna, och att det är osäkert vilken minsta absoluta riskskillnad som kan accepteras som kliniskt irrelevant.
- För enstaka biosimilarer (epoetin alfa, filgrastim, insulin glargin, trastuzumab) bestod jämförelsen bara av en eller ett fåtal studier eller switchperioder, i dessa fall är osäkerheten större.
- Vad gäller immunogenicitet bedömer SBU att slutsatserna är mer osäkra.

SBU:s sammanfattande bedömning av översiktens kvalitet

SBU bedömer att översikten är välgjord och av god kvalitet¹, och att författarna har beaktat och tolkat resultaten på ett rimligt sätt. SBU håller i stort med om författarnas slutsatser, men anser att det finns vissa svagheter i den statistiska bearbetningen av resultaten.

1. SBU utgick från granskningsmallen ROBIS för att bedöma översiktens kvalitet. SBU har inte bedömt risken för systematisk snedvridning (risk för bias) för varje enskild studie som ingår i översikten, utan detta gjordes av översiktens författare. [Läs mer om bedömning av systematiska översikter \(ROBIS\) på SBU:s webbplats.](#)

Varför kommenterar SBU denna översikt?

Det är viktigt med kunskap om eventuella risker kopplat till byten (så kallad switch) mellan olika biologiska läkemedel eftersom byten ofta skapar osäkerhet hos både sjukvårdspersonal och patienter (Faktaruta 1). Byten från ett biologiskt originalläkemedel till en kopia (så kallad biosimilar, se Faktaruta 1) leder till lägre kostnader för sjukvården. Men lägre kostnader kan vara otillräckligt för att motivera sådana byten, särskilt om kunskapsläget om risker uppfattas som osäkert.

Läkemedelsverket har fått i uppdrag av regeringen att analysera riskerna med att byta biologiska läkemedel. I sin rapport konstaterar Läkemedelsverket att det inte kommit några signaler om negativa effekter vid switch till deras kännedom, och att det därför inte längre finns några skäl till att avråda från eller begränsa möjligheterna till switch [2] [3].

För att bidra till kunskapen på området kommenterar SBU här en systematisk översikt som jämfört säkerhetsdata vid switch mellan referensläkemedel och biosimilarer godkända för marknadsföring i USA. Syftet med översikten var att analysera om det finns risker vid byte mellan originalpreparat och biosimilarer hos patienter som är välinställda på originalpreparatet.

Faktaruta 1 Biologiska läkemedel

Biologiska läkemedel innehåller aktiva substanser som producerats från material av biologiskt ursprung som celler. De aktiva substanserna är vanligen proteiner och måste därmed administreras på annat sätt än oralt, vanligen direkt i blodbanan genom injektion eller infusion, eller injektion under huden.

Biologiska läkemedel är viktiga läkemedel i behandlingen av kroniska sjukdomar så som artrit och inflammatorisk tarmsjukdom. När patenttiden går ut för ett traditionellt läkemedel kan "kopior", biosimilarer, få marknadsföringstillstånd. Biosimilarer är mycket lika och innehåller samma aktiva substans som referensläkemedlet. Biosimilarna är vanligtvis mycket billigare än referensläkemedlet. Med switch avses byte vid behandlingscykler mellan referensläkemedel och biosimilar eller tvärtom.

Godkända biosimilarer får marknadsföras så snart patentet för referensläkemedlet löpt ut, vanligtvis efter 10 år. Tillverkaren ska kunna visa hög grad av likhet med referensläkemedlet vad gäller proteinstruktur (aminosyrasekvens med mera), föroreningar, biologisk aktivitet, klinisk effekt, säkerhet och immunogenicitet. Om tillverkaren visat likvärdig klinisk effekt, säkerhet och immunogenicitet vid en godkänd indikation krävs normalt inte sådana studier vid alla de för referensläkemedlet godkända indikationerna. I januari 2024 fanns 99 av EU-kommissionen godkända biosimilarer.

SBU:s sammanfattande kommentarer

- Sammantaget visar översikten på ett övertygande sätt att det för patienter med välinställd behandling inte finns någon skillnad i risk för död, allvarliga biverkningar eller behandlingsavbrott vid byte mellan originalpreparat och biosimilar.
- Absoluta riskskillnader avseende byte jämfört med inget byte är för samtliga utfall nära noll med snäva konfidensintervall, vilket motiverar en sådan tolkning.
- Resultaten kan dock till viss del ifrågasättas eftersom antalet händelser per bytesperiod är lågt trots ett stort sammantaget material, och att författarna har betraktat olika bytesperioder från samma studie som enskilda studier. Detta kan medföra en felaktig överskattning av resultats precision. Dock visar SBU:s kompletterande metaanalyser likvärdiga resultat, metaanalyserna bestod av data för den första switchperioden i varje studie.
- Huruvida immunogenicitet skiljer sig åt vid fortsatt behandling med referensläkemedlet jämfört med byte till biosimilar är mer svårvärderat baserat på data i översikten.

Användning av biosimilarer och förekomst av switch i Sverige

Användningen av biosimilarer borde vara utbredd idag, inte minst av kostnadsskäl eftersom de är betydligt billigare än originalläkemedlet. Att byta från originalläkemedel till biosimilar kan i dag ses som etablerat eftersom det sparar resurser för sjukvården. Det är dock svårt att exakt veta i hur stor omfattning biosimilarer ersätter referensläkemedlet, eftersom det varierar mellan olika terapiområden och regioner.

Läkemedelsverket har sammanställt data från Svensk Reumatologis Kvalitetsregister (SRQ) gällande rekvisitionsläkemedel (Faktaruta 2) som ges som infusion vid inflammatoriska ledsjukdomar och systemsjukdomar innehållande infliximab och rituximab.

För infliximab har cirka 40 procent av 4 298 patienter vid något tillfälle bytt till en biosimilar någon gång mellan 2015 och 2023. Flera olika biosimilarer till infliximab användes under denna period [2] [3]. För rituximab har cirka 56 procent av 3 330 patienter bytt till en biosimilar minst en gång under samma period.

För biologiska läkemedel som skrivs ut på recept har Läkemedelsverket och Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) analyserat byten för etanercept och adalimumab (juni 2023). Av de patienter som hämtade ut recept med TNF-hämmaren etanercept på apotek från 2015 hade 35 procent bytt till en biosimilar minst en gång. De flesta (24 procent) hade bytt produkt en gång, medan 11 procent hade gjort två eller fler byten. En mindre andel av patienterna (5,2 procent) hade bytt produkt tre eller flera gånger. För de patienter som hade hämtat ut ett recept på TNF-hämmaren adalimumab hade 27 procent bytt till en biosimilar minst en gång från 2017. Totalt hade 21 procent bytt en gång medan 6,1 procent hade bytt två gånger eller fler. Endast 1,7 procent hade bytt tre eller fler gånger [3].

Faktaruta 2 Rekvisitionsläkemedel

Läkemedel som beställs till exempelvis sjukhusavdelningar kallas rekvisitionsläkemedel. Till skillnad mot ett läkemedel som förskrivs på recept till en enskild person för att användas i en behandling, så ordinerar och rekvireras ett rekvisitionsläkemedel av en klinik för att användas i behandlingen av enskild patient. Ett och samma läkemedel kan klassas som både ett recept- och rekvisitionsläkemedel. Rekvisitionsläkemedel tillhandahålls och administreras av sjukhuset, medan individen själv hämtar ut ett receptförskrivet läkemedel på ett öppenvårdsapotek.

Översiktens frågeställning

Finns det säkerhetsproblem när läkare byter (switchar) till en biosimilar för patienter som är välinställda på ett biologiskt referensläkemedel?

Primära säkerhetsutfallsmått var dödlighet, allvarliga biverkningar och behandlingsavbrott på grund av biverkning. Författarna sammanställde även incidensen uppkomst av antikroppar mot läkemedlet.

Studier inkluderade i översikten

Litteratursökningen ledde till 552 träffar, varav 141 från tillgängliga översikter på FDA, 408 från öppna databaser och 3 från andra öppna källor. Av dessa bedömdes 44 publikationer (23 FDA översikter och 21 publikationer från öppna litteraturdatabaser) som relevanta och inkluderades i översikten.

Författarna inkluderade 31 studier; dubbelblinda randomiserade prövningar (RCT) eller oblindade förlängningsstudier av en RCT. Sammanlagt omfattade detta 5 252 patienter som switchades till eller från en biosimilar från referensläkemedlet. Totalt ingick 44 ”switch treatment periods” (STP) med 21 olika biosimilarer godkända för marknadsföring i USA. Flera studier innehöll alltså fler än en STP.

Baslinjekaraktäristika inkluderande ålder, kön, etnicitet och BMI, de bedömdes av författarna som jämnt fördelade mellan grupperna som behandlades med referensläkemedel respektive biosimilar.

Tjugoåtta STP innehöll en enskild switch och 16 hade flera switchar. Den vanligaste var att jämföra byte från referensläkemedel till biosimilar (R till B) med att inte alls byta läkemedel (18 studier). I 16 STP evaluerades multipla switchar jämfört med att inte byta alls. Behandlingstiden innan STP varierade mellan 3 och 64 veckor och behandlingstiden under STP inklusive uppföljning varierade mellan 8 och 72 veckor.

En typisk studie som inkluderades i översikten var primärt dimensionerad för att statistiskt kunna utesluta att biosimilaren, vad gäller klinisk effekt, inte är överlägsen eller sämre än referensprodukten under en inledande behandlingsperiod, och inte för att studera riskerna med att byta läkemedel. Patienterna randomiserades till referensläkemedlet eller en biosimilar för den inledande behandlingsperioden (behandlingsperiod 1). Efter detta gick deltagarna in i behandlingsperiod 2 som innebar en eller flera switchar mellan referensprodukten och biosimilaren med fokus på säkerhet. Under förlängningsperioden, behandlingsperiod 3, behandlades alla med biosimilaren och hade i så fall switchat från referensprodukten om de behandlats med denna under period 2.

För varje referensläkemedel var antalet studier, antal STP:er och indikation enligt följande:

- Adalimumab: 11 studier, 19 STP:er, reumatoid artrit, plackpsoriasis
- Epoetin-alfa: 2 studier, 2 STP:er, kronisk njursvikt
- Etanercept: 3 studier, 4 STP:er, reumatoid artrit, plackpsoriasis
- Filgrastim: 1 studie, 1 STP, bröstcancer
- Infliximab: 7 studier, 10 STP:er, reumatoid artrit, ankyloserande spondylit, Crohns sjukdom, ulcerös kolit, spondylarthritis, psoriasisarthritis, plackpsoriasis
- Insulin – glargin: 1 studie, 1 STP, diabetes
- Rituximab: 5 studier, 6 STP:er, reumatoid artrit, follikulärt lymfom
- Trastuzumab: 1 studie, 1 STP:er, bröstcancer.

SBU kommenterar inkluderade studier

- De studier som har inkluderats i översikten omfattar viktiga indikationer för biologiska läkemedel och motsvarar väl hur de används i Sverige i dag. Studierna kan därför ses som representativa för switchar med biosimilarer som sker i stor utsträckning.
- De flesta biosimilarer som ingår i översikten är TNF-antagonister. Dessa används vid behandling av inflammatoriska tillstånd såsom reumatoid artrit, plackpsoriasis, Crohns sjukdom och ulcerös kolit. Detta motiverar att dessa diagnoser dominerade i prövningarna (38 STPs). Eftersom patienter med dessa diagnoser normalt inte är immunsupprimerade skulle detta också innebära att eventuell antikroppsutveckling mot biosimilar inte skulle vara nedsatt.

Översiktens metod

Litteratursökningen omfattade perioden 1 januari 2000 till 31 december 2022 i FDA:s databas som innehåller sammanställningar och analyser av företagens ansökningshandlingar för godkännande. Eventuellt kompletterande information om biverkningar, som saknades i FDA databasen, inhämtades från publicerade studier från sökningar i Embase, MEDLINE och PubMed.

SBU kommenterar översiktens metod

Författarna har satt upp tydliga kriterier för att en studie ska inkluderas i översikten. Även om litteratursökningen innehåller vissa brister (vissa termer som ingått i sökningen uppges felaktigt ingå i de kontrollerade vokabulären till de använda databaserna, och det saknas även ett flödesschema med antal sökträffar som gör det möjligt att följa sökprocessen i detalj), så är det troligt att en absolut majoritet av den relevanta litteraturen har identifierats. Författarna har valt ut studier och extraherat relevant information på ett kontrollerat sätt.

Författarna bedömde de ingående studiernas STP:s risk för bias (snedvridning) med en modifierad version av Newcastle-Ottawa Skalan [4]. STP:s som hade 4 poäng eller mer bedömdes ha låg risk för bias, vilket samtliga STP bedömdes ha.

Översiktsförfattarna har vägt samman resultaten för alla tre säkerhetsutfallen mortalitet, svåra biverkningar och behandlingsavbrott på grund av biverkningar från STP:s i separata metaanalyser. De sammanvägda resultaten anges i absolut riskskillnad (%). I analyserna har författarna använt varje enskild STP som en separat studie.

SBU Kommenterar översiktens metod

- Det är statistiskt tveksamt att använda varje separat switchperiod som en oberoende studie. Risk finns att vissa studier därmed får en felaktig och för hög vikt i metaanalysen, och att resultatet kan bli något snedvridet.
- Författarna har inte på förhand definierat vilken minsta kliniska relevanta skillnad som kunde accepterats. Detta gör det svårare att bedöma huruvida hela konfidensintervallet har samma kliniska betydelse.

Översiktens resultat och slutsatser

För samtliga studerade säkerhetsutfall syntes inga statistiskt signifikanta skillnader i risk vid byte mellan referensläkemedel och biosimilär. Författarna visar även att individuella patient- eller studiefaktorer² inte förändrar slutsatsen om ingen skillnad avseende säkerhetsutfallen mellan patienter som fortsätter med samma läkemedel och patienter som switchar. De specifika resultaten för respektive utfall redovisas nedan.

Mortalitet: Antalet dödsfall i grupperna som bytt läkemedel (switch) var 21 av 5 252 patienter, och 23 av 5 770 i grupperna som inte bytt läkemedel. Författarnas metaanalys visar att detta ger en sammanvägd riskskillnad på 0,0 (−0,3 till 0,2)³ %.

Allvarliga biverkningar: Allvarliga biverkningar (minst en) inträffade hos 436 av 5 252 i grupperna som bytt läkemedel, och hos 433 av 5 770 i grupperna som inte bytt läkemedel. Författarnas metaanalys visar att detta ger en sammanvägd riskskillnad på 0,2 (−0,5 till 0,9) %.

Behandlingsavbrott: Antalet rapporterade behandlingsavbrott var 42 av 2 525 i grupperna som bytt läkemedel, och 160 av 5 770 i grupperna som inte bytte läkemedel. Författarnas metaanalys visar att detta ger en sammanvägd riskskillnad på −0,3 % (−0,8 till 0,2) %.

SBU kommenterar översiktens resultat och slutsatser

- Givet bakgrundrisken är de möjliga genomsnittliga riskskillnader som omfattas av konfidensintervallen inte att betrakta som betydande. Sammantaget pekar därmed resultatet på jämförbara risker för patienter som switchar och patienter som inte switchar.
- SBU:s kompletterande metaanalyser, där enbart inledande STP inkluderats, ger jämförbara resultat för samtliga säkerhetsutfall. Detta stärker resultatets tillförlitlighet.
- Att resultaten inte påverkas av individuella patient- och studiefaktorer stärker resultatets tillförlitlighet.
- Behandlingsavbrott kan ha många olika orsaker, och är inte enbart relaterade till biverkningar.

2. Logistisk regressionsanalys visade att oddskvoten för säkerhetsutfallen inte påverkades av följande faktorer: studiedesign, population, behandlingstid innan switch, STP varaktighet, antal switchar under STP, medelålder, kön och BMI.

3. Värden inom parentes syftar på 95-procents konfidensintervall.

Analys av effekt i undergrupper

Författarnas analyser av de olika typerna av biologiska läkemedel separat visade i stort sett samma resultat som alla läkemedelstyper sammantaget. Inga skillnader observerades heller beroende på om bytet skett från referensläkemedel till biosimilar eller tvärtom. Enligt översiktsförfattarna föreligger det inte heller någon skillnad i risk mellan enkel och multipel switch, och effekten för båda dessa grupper var i linje med den övergripande riskförändringen för grupperna sammantaget.

SBU Kommenterar analys av effekt i undergrupper

- Subgruppsanalyser ska alltid tolkas med försiktighet, bland annat för att de analyserade subgrupperna består av färre studier och ett mindre antal händelser. Detta medför att osäkerheten blir större för dessa subgrupper. För de subgruppsanalyser som fokuserade på bytesriktning blir detta särskilt problematiskt med avsevärt färre händelser.
- För två biosimilarer, insulin glargin och trazituzumab, var resultaten ytterst knapphändiga och baserade sig bara på en klinisk studie vardera (tre switch perioder respektive en). Att generalisera huvudresultaten till dessa läkemedel är mer osäkert.

Immunogenicitet

Författarna konstaterar att det inte gick att utvärdera om olika biosimilarer har olika benägenhet att stimulera antikroppsutveckling mot ett referensläkemedel, eller tvärt om. Detta berodde på bristfälliga analyser i de ingående studierna. Någon systematisk sammanställning och jämförelse mellan referensläkemedel och biosimilar gjordes inte.

Projektgrupp

SBU

- Sigurd Vitols, projektledare
- Fredrik Tholander, samordnare
- Iriini Åberg, projektadministratör
- Leif Strömwall, granskare
- Jonas Bergström, avdelningschef

Ordförklaringar och förkortningar

Bias

Ett resultatfel i forskningsprocessen som uppstått i en studies upplägg, genomförande, effektbedömning, publikation eller annan hantering av resultaten, och som inte beror på slumpen.

Immunogenicitet

Immunogenicitet är egenskapen hos en substans att ge upphov till ett immunsvär. Biologiska läkemedel kan ge upphov till antikroppar som kan vara neutraliserande och leda till att läkemedlet får sämre eller ingen effekt.

RCT-studie (Randomised Controlled Study. Sv: randomiserad kontrollerad studie)

Studie där deltagarna slumpmässigt delas in i en grupp som får en viss insats, till exempel ett nytt läkemedel, och en jämförelsegrupp, som inte får insatsen

Systematisk översikt

Sammanställning av resultat från vetenskapliga undersökningar som med systematiska och tydligt beskrivna metoder har identifierats, valts ut och bedömts kritiskt och som avser en specifikt formulerad forskningsfråga. SBU både gör och granskar systematiska översikter.

Referenser

1. Herndon TM, Ausin C, Brahme NN, Schrieber SJ, Luo M, Andrada FC, et al. Safety outcomes when switching between biosimilars and reference biologics: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2023;18(10):e0292231. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292231>.
2. Läkemedelsverket. Analysera switch och i förlängningen utbytbarhet av biologiska läkemedel på apotek S2022/04810 (delvis) Delredovisning från Läkemedelsverket. Uppsala: Läkemedelsverket; 2023. [accessed Sep 11 2024]. Available from: https://www.lakemedelsverket.se/4a6491/globalassets/dokument/regerin_gsuppdrag/delredovisning-ru-switch-och-utbyte-biosimilarer.pdf.
3. Läkemedelsverket. Analysera switch och i förlängningen utbytbarhet av biologiska läkemedel på apotek S2022/04810 (delvis) Slutrapport. Uppsala: Läkemedelsverket; 2024. [accessed Sep 11 2024]. Available from: https://www.lakemedelsverket.se/4986f8/globalassets/dokument/regerin_gsuppdrag/analysera-switch-och-utbyte-av-biologiska-lakemedel_slutrapport.pdf.
4. Wells GA, Wells G, Shea B, Shea B, O Connell D, Peterson J, et al., editors. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses 2014.