

Aktuella generika och biosimilarer för behandling av multipel skleros

(Uppdatering Lenka Novakova Nyrén och Jan Lycke, 2025-04-20)

När patenten gått ut för originalläkemedlet ges möjlighet för utveckling av generiska läkemedel och biosimilarer. Dessa har oftast betydligt lägre pris än originalläkemedlet. Hittills (2025) finns följande generiska läkemedel och biosimilarer tillgängliga för förskrivning/rekvisition för behandling av MS.

Generika

Gilenya®) (originalläkemedel) – Fingolimod (generika)

Tecfidera®) (originalläkemedel) – Dimetylfumarat (generika)

Biosimilarer

Tysabri®) (originalläkemedel) – natalizumab (biosimilar: Tyruko®)

Mabthera®) (originalläkemedel) – rituximab (exempel på biosimilarer: Truxima®, Rixathon®, Ruxience®)

Generika vid behandling av MS

Generika är läkemedel som visat likvärdig farmaceutiska/kemisk dokumentation samt biotillgänglighet som originalläkemedlet. Genom att visa liknande plasmanivåer av den aktiva substansen som av originalläkemedlet förutsätts att det generiska läkemedlet har samma effekt och säkerhetsdata som originalläkemedlet. Åtta år efter ett godkännande av originalläkemedlet har andra företag möjlighet att tillverka generiska kopior av originalläkemedlet om patentet för originalläkemedlet inte anger något annat.

Fingolimod

Gilenya®, blev godkänt för högaktiv skovvis MS hos vuxna 2011 och för barn över 10 års ålder 2018. Ett flertal tillverkare av generiska alternativ till referensläkemedlet Gilenya®, finns nu tillgängliga för förskrivning som tablett fingolimod 0,5 mg.

Dimetylfumarat

Tecfidera®, blev godkänt för skovvis MS hos vuxna 2014. Sedan februari 2025 finns möjlighet att förskriva generisk enterokapsel dimetylfumarat 120 mg och 240 mg.

Biosimilarer

Jämfört med generiska läkemedel är biosimilarer betydligt mer komplexa läkemedel och kraven för godkännande är betydligt högre ställda. Enligt Läkemedelsverket krävs för ett godkännande av en biosimilar ”att tillverkaren kan visa likvärdighet med referensläkemedlet, det vill säga en hög grad av likhet i fråga om proteinstruktur, föroreningsmönster, biologisk aktivitet, samt effekt, säkerhet och immunogenicitet. Dessutom ska biosimilaren tillverkas enligt de normer för farmaceutisk kvalitet som gäller för alla biologiska läkemedel inom EU”. Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) ansvarar för att utvärdera majoriteten av ansökningar för att marknadsföra biosimilarer i EU.¹ Utvecklingen av biosimilarer är en naturlig del av cykeln av läkemedelsutvecklingen: originalläkemedel möjliggör intäkter för innovativa läkemedelsföretag under tiden patenten gäller, när patenten för originalläkemedlet går ut kommer efterföljare sk. biosimilarer in, innovativa läkemedelsföretag söker efter nya aktiva substanser och indikationer, vilket därmed driver utvecklingen av nya läkemedel framåt.²

Natalizumab

Natalizumab (Tysabri®) var den första monoklonala antikroppsbehandlingen och första högeffektiva behandlingen som 2006 blev godkänd för behandling av skovvis MS.³ Den första godkända biosimilaren till Tysabri®, är Tyruko®, som godkändes för iv. infusioner av EMA i september 2023. EMA beslutade att Tyruko®, i enlighet med EU:s krav för biosimilarläkemedel, har en mycket likartad struktur, renhet och biologisk aktivitet som ”referens läkemedlet” Tysabri®,. I Antelope studien, en randomiserad fas 3 studie som inkluderade patienter med skovvis MS, jämfördes 131 patienter som behandlades med natalizumab-biosimilaren Tyruko®, med 133 som fick referens-natalizumab Tysabri®. Efter 24 veckors behandling var effekten på skov, bildning av nya lesioner på MR, säkerhet, tolerabilitet och immunogenicitet likvärdiga mellan de två natalizumab preparaten. Efter 24 veckor randomiserades de som behandlats med referens-natalizumab till biosimilar-natalizumab (n=30) eller att fortsätta med referens-natalizumab. Inte heller i den grupp som fick byta till biosimilar-natalizumab rapporterades ökad risk för biverkningar. Således bedömdes Tyrukos® säkerhet och effektivitet vara likvärdig med Tysabris® vid behandling av skovvis MS.⁴

Trots att Tyruko® bedömts likvärdig Tysabri® ur alla aspekter, även gällande säkerhet och biverkningar, har patienter som skiftat behandling från Tysabri® till Tyruko® rapporterat olika typer av biverkningar, fr.a på sjukhusen i London. Stor andel av de som behandlats med Tyruko® på Charing Cross Hospital har rapporterat biverkningar

(The Guardian 24/2-2025). National Health Services, England följer noggrant upp utvecklingen.

Rituximab

I Sverige har MS behandlats med rituximab "off label" dvs utanför indikation sedan ca 2010. Original- eller referensläkemedlet Mabthera (rituximab) har under flera års tid ersatts av olika biosimilarer och olika regioner och landsting har oftast rekommenderat den biosimilar som har lägst pris. Rituximab biosimilarer har flera olika indikationer och är idag det mest använda läkemedlet vid MS i Sverige. Det har byggts upp en stor erfarenhet av olika biosimilarer och även av byte mellan olika biosimilarer beroende på vilket preparat som efter förhandling rekommenderats i respektive region. Flera rituximab biosimilarer är godkända för samma indikation som rituximab i Europa och/eller USA (exempelvis Truxima®, Ruxience®, Riabni®, Rixathon®, Ritemvia®). Studier med real world data har visat att byte mellan rituximab och deras biosimilarer var säker utan ökad risk för nya biverkningar. Dessa studier genomfördes på en heterogen population med reumatologiska sjukdomar ⁵ and hematologiska sjukdomar.⁶ En stor systematisk översikt av 178 studier rapporterade switch data mellan biologisk-biosimilar läkemedel från både real-world data såsom randomiserade kontrollerade prövningar i Europa. Det identifierades inga större avvikelser avseende effektivitets-, säkerhets- eller immunogenicitetsdata. Som förväntat fanns det stor heterogenitet i design mellan dessa studier. Vissa öppna (open-label) och observationsstudier rapporterade ökad frekvens av behandlingsavbrott efter byte, vilket främst tillskrivs noceboeffekten dvs negativa förväntningar som leder till överrapportering av t.ex. biverkningar. Denna översikt drog slutsatsen att eventuella osäkerheter inte är tillräckliga för att avråda från byte till biosimilarer.⁷

Regelverk för nya biosimilarer

Nya biosimilarer som används i Sverige för behandling av MS, Ruxience och Tyruko, är föremål för utökat övervakning, i enlighet med rekommendation från EMA. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera eventuella nya säkerhetsrisker. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till LäkeMedelsverket. Man bör rapportera via www.lakemedelsverket.se eller via svenska neuroregistret, delregistret MS-registret.

I andra terapeutiska områden har biologiska läkemedel ersatts av biosimilarer, som är kostnadseffektiva alternativ till biologiska läkemedel. Det finns även europeiska konsensusriktlinjerna ⁸ där publicerade data stödjer användning av biosimilarer och generika för behandling av MS.

Referenser:

1. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/biosimilar-medicines-overview>
2. Greenberg B, Giovannoni G. A place for biosimilars in the changing multiple sclerosis treatment landscape. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Volume 77, 2023, 104841. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.104841>.
3. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):899-910.
4. Hemmer B, Wiendl H, Roth K, Wessels H, Hofer J, Hornuss C, et al. Efficacy and Safety of Proposed Biosimilar Natalizumab (PB006) in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: The Antelope Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2023;80(3):298-307.
5. Bahap-Kara M, Duran E, Bayraktar-Ekincioglu A, Karadag O. Interchangeability and adverse events in originator-rituximab and its biosimilar (CT-P10) among rheumatic patients: a real-life experience. *Intern Emerg Med*. 2023 Apr;18(3):791-799.
6. Urru SAM, Mayer F, Spila Alegiani S, Paoloni F, Guella A, Murru R, Bucaneve G, Formoso G, Racanelli V, Ferrarini I, Fozza C, Longo G, Musicco F, Campomori A. The Importance of Real-World Data in Evaluating the Safety of Biosimilars: A Descriptive Study of Clinical Practice in an Oncohematological Italian Population. *Cancers (Basel)*. 2024 Oct 8;16(19):3419.
7. Barbier L, Ebbers HC, Declerck P, Simoens S, Vulto AG, Huys I. The Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Switching Between Reference Biopharmaceuticals and Biosimilars: A Systematic Review. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Oct;108(4):734-755.
8. Brownlee WJ, Wolf C, Hartung HP, Dingermann T, Anshasi N, Clark RA, Trojano M, Selmaj K, Uitdehaag BM, Tur C, Wuerfel J, Dallmann G, Witte J, Sintzel M, Bobrovnikova O, Cohen JA. Use of follow-on disease-modifying treatments for multiple sclerosis: Consensus recommendations. *Mult Scler*. 2022 Dec;28(14):2177-2189.