



## Spørgsmål og svar om biologiske og biosimilære lægemidler

### *Generelle spørgsmål om biologiske og biosimilære lægemidler*

#### ***Hvad er et biologisk lægemiddel?***

Et biologisk lægemiddel er et lægemiddel, der indeholder et eller flere aktive stoffer, som er dannet af eller afledt af en biologisk kilde, for eksempel cellekulturer. I en bioteknologisk fremstillingsproces benytter man levende celler som "biofabrik", som fremstiller lægemidlet. Af sådanne aktive stoffer findes nogle i forvejen i den menneskelige organisme, som f.eks. insulin, væksthormon og erythropoietin.

De aktive stoffer i biologiske lægemidler er større og mere komplekse molekyler end de aktive stoffer i ikke-biologiske lægemidler. Kun levende organismer er i stand til at genskabe så komplicerede strukturer.

Deres kompleksitet og den måde, de dannes på, kan medføre en vis variabilitet i molekyler af samme aktive stof, navnlig mellem forskellige batcher af lægemidlet. Det gælder for både biosimilære og originale lægemidler.

#### ***Hvad er et biosimilært lægemiddel?***

Et biosimilært lægemiddel er et biologisk lægemiddel, som indeholder én version af et allerede godkendt lægemiddel, det såkaldte "referencelægemiddel". Referencelægemidlet er godkendt i Europa, og patentet/beskyttelsestiden er udløbet. Der påvist høj grad af lighed (similaritet) mellem det biosimilære lægemiddel og referencelægemidlet ved sammenlignende undersøgelser af farmaceutiske kvalitet, inklusive den molekylære struktur og funktion, sikkerhed og effekt ("comparability exercise"). Kun et biosimilært lægemiddel, som opfylder lovgivningens krav bliver godkendt.

Princippet "comparability exercise" er ikke nyt. Ændringer af fremstillingsprocessen for originallægemidler sker af og til, og det vil da være nødvendigt at supplere med egnede data, som påviser, at den nye version af originallægemidlet er lige så sikker og effektiv som den forrige.

#### ***Hvorfor er biosimilære lægemidler "kun" similære, men ikke identiske, med originalproduktet?***

Et biosimilært lægemiddel kan kun være "lignende", men aldrig identisk. Der kan være små forskelle i molekylstrukturen. Det samme gælder imidlertid for en given batch af et originalt lægemiddel, som ikke kan være identisk med den forudgående ("inherent variability").

Ved godkendelsen er der et krav om, at det skal have været påvist, at kvalitet, sikkerhed og effektivitet af biosimilært og originalt lægemiddel ikke er forskellige.

### ***Hvordan er de biosimilære lægemidler fremstillet?***

Et biosimilært lægemiddel har sin egen fremstillingsproces, og derfor kan der være små forskelle i forhold til originallægemidlet med hensyn til sammensætning, formulering mm. Men ved godkendelsen har det været dokumenteret, at hver eneste lille forskel ikke påvirker virkning og sikkerhed. En større forskel mellem et originallægemiddel og et biosimilært lægemiddel ville ikke være acceptabel, og ville derfor ikke blive godkendt.

### ***Har biosimilære lægemidler en lavere kvalitet, eller er de mindre effektive eller sikre?***

Nej. Et godkendt biosimilært lægemiddel har mindst den samme kvalitet, den samme sikkerhedsprofil og den samme effektivitet som originallægemidlet.

### ***Hvilke biosimilære lægemidler findes der i Europa?***

Der findes for tiden biosimilære lægemidler til erythropoietin, væksthormon, filgrastim, insulin- glargin, follitropin-alfa, og monoklonale antistoffer som fx Infliximab. For nogle af dem findes mere end ét biosimilært lægemiddel, og nogle af dem har allerede været i sikker brug gennem flere år (det første biosimilære lægemiddel Omnitrope®, som er et væksthormon, blev godkendt i 2006).

### ***Hvordan bliver biosimilære lægemidler godkendt i Danmark?***

Biologiske lægemidler herunder biosimilære lægemidler er i de fleste tilfælde centralt godkendt i Europa, dvs. via det Europæiske Lægemiddelagentur, EMA. En godkendelse gælder så automatisk også i Danmark.

Lægemiddelstyrelsen spiller en aktiv rolle i godkendelsesprocessen, og i formuleringen af retningslinjer for disse lægemidlers udvikling. Myndighederne har omfattende krav til ethvert biologisk lægemiddel, herunder også de biosimilære lægemidler, og mange eksperter inden for bl.a. farmaceutisk kvalitet, bioteknologi, præklinisk og klinisk vurderer alle dele af godkendelsesansøgningen omhyggeligt.

### ***Gennemgår biosimilære lægemidler de samme omfattende tests som de tilsvarende originale lægemidler? Holder myndighederne særligt øje med om de nye biosimilære lægemidler virker på samme måde som de originale lægemidler?***

Et biosimilært lægemiddel er bioteknologisk designet til at være så lig originallægemidlet som teknisk muligt, og er udviklet med et omfattende analyseprogram til at påvise dette helt ned på molekylniveau.

Den kliniske udvikling følger det princip, at kliniske data bekræfter biosimilaritet, som allerede er påvist med analytiske metoder. De analytiske metoder er meget mere sensitive end kliniske data.

Designet af kliniske studie følger det princip, at man bruger de mest sensitive endepunkter i én sensitive kliniske model. Det betyder, at studiedesignet kan afvige fra det, som blev anvendt i forbindelse med godkendelsen af det originale lægemiddel, fordi det

for det originale lægemiddel var nødvendigt at karakterisere effektivitet og sikkerhed *per se* mod placebo. For et biosimilært lægemiddel er effektivitet og sikkerhed allerede kendt og velkarakteriseret fra originallægemidlet, men det skal påvises, at biosimilært er lige så sikkert og effektivt som originallægemidlet.

I forbindelse med godkendelsen er et biosimilært lægemiddel normalt testet i mindst ét stort klinisk forsøg, som er designet til at påvise, at det biosimilære lægemiddel ikke er værre eller bedre end originallægemidlet, men præcist lige ("ækvivalensdesign"). Det betyder, at mange, ofte flere hundrede patienter, har været inkluderet i studiet.

Desuden indgår alle erfaringer, man har fra originallægemidlet, i godkendelsesprocessen, fordi et biosimilært lægemiddel bare er en anden version af det.

Man kan derfor konkludere, at et biosimilært lægemiddel har gennemgået omfattende tests ved godkendelsen, og at myndighederne holder særligt øje med lægemidlet i godkendelsesproceduren.

***Er de biosimilære lægemidler, som fx Infliximab, testet sammen med anden gigtmedicin – ex. smertestillende lægemidler som methotrexat/salazopyrin (som mange får ved siden af)?***

I det kliniske forsøg, som bekræfter biosimilaritet for gigtmidlet Infliximab, er patienterne behandlet efter gældende medicinsk praksis. Derfor er patienterne normalt også behandlet med andre relevante lægemidler, fx salazopyrin, methotrexat eller smertestillende lægemidler.

***Indtages det biosimilære lægemiddel på samme måde, som det originale?***

Et biosimilært lægemiddel har samme anvendelsesmåde som originallægemidlet. Dvs., hvis originallægemidlet er anvendt intravenøst på hospitalet, så vil det biosimilære lægemiddel også blive anvendt intravenøst på hospitalet osv. Dosis og dosisinterval er også det samme som for originallægemidlet. Men et biosimilært lægemiddel kan være indeholdt i en anden slags sprøjte eller pen. Det kan være nødvendigt at vænne sig til det nye doseringsudstyr, men det behøver ikke nødvendigvis være en ulempe.

***Er det biosimilære lægemiddel det samme med hensyn til kontrolbesøg, blodprøver, opbevaringstemperatur? Hvor meget man kan få udleveret ad gangen? Hvordan er reglerne for ophør ved operationer og infektioner?***

Fordi et biosimilært lægemiddel ligner originalpræparatet så meget som teknisk muligt (se ovenfor), gælder der for et biosimilært lægemiddel de samme regler og hændelser som for originallægemidlet.

***Er det biosimilære lægemiddel det samme med hensyn til hvor hurtigt man kan forvente effekt, hvor ofte det skal tages og om der skal ske en optrapning?***

Ja, eftersom det biosimilære lægemiddels farmakologiske og kliniske egenskaber er påvist at være sammenlignelige med originallægemidlet.

***Hvordan kan patienten vide om vedkommende får et biosimilært lægemiddel eller et originalt lægemiddel?***

Det er oftest lægen, som kan informere patienten om hvorvidt vedkommende får et bio-

similært lægemiddel. Oplysningen fremgår af produktresuméet. Men alle andre oplysninger, inklusive indlægssedlen, er normalt identiske, fordi et biosimilært lægemiddel jo bare er en anden version af originallægemidlet.

### ***Er der øget risiko for at danne antistoffer mod et biosimilært lægemiddel frem for det originale ("immunogenicitet")?***

Immunogenicitet er forventet for alle biologiske lægemidler, fordi der altid findes patienter hvor immunforsvaret genkender lægemidlet som "fremmed", og derfor danner antistoffer. Disse antistoffer kan medføre manglende effekt eller bivirkninger, fx infusionsreaktioner. Det er derfor helt normalt og forventet, at dette også vil forekomme med et biosimilært lægemiddel, såvel som med originallægemidlet.

Ved godkendelsen foreligger der kliniske data, hvor immunogenicitet af det biosimilære og det originale lægemiddel er direkte sammenlignet. En højere immunogenicitet af et biosimilært lægemiddel ville ikke være acceptabelt i forbindelse med godkendelsen af det biosimilære lægemiddel, mens en lavere immunogenicitet ville være det.

### ***Hvor finder jeg yderligere information om biosimilære lægemidler?***

Der findes mange oplysninger på internettet, men Lægemiddelstyrelsen gør opmærksom på, at man altid bør tjekke objektiviteten af kilden. Lægemiddelstyrelsen er bekymret over et voksende antal forkerte eller vildledende udtalelser i den videnskabelige litteratur eller på internettet, hvoraf det fremgår, at biosimilære lægemidler ikke "behøver" at være identiske med det originale, og hvor der siges eller antydes, at biosimilære lægemidler har en ringere kvalitet og/eller at det er uklart, om de er lige så sikre eller lige så effektive. Lægemiddelstyrelsens holdning vedrørende biosimilære lægemidler baserer sig på neutral, videnskabelig evidens.

Informationer findes fx her:

Europæiske lægemiddelagentur EMA: Spørgsmål og svar vedrørende biosimilære lægemidler [http://www.ema.europa.eu/docs/da\\_DK/document\\_library/Medicine\\_QA/2009/12/WC5000200\\_62.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC5000200_62.pdf)

European Commission: What you need to know about Biosimilar Medicinal Products [http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/8242/attachments/1/translations/en/renditions/nat\\_ive&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ved=0CBQQFjAAahUKEwipkuDco9rGA-hUkw3IKHepBA4E&usq=AFQjCNHbjnDscwxSn8ZBLQz9qFq11DIGoQ](http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/8242/attachments/1/translations/en/renditions/nat_ive&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ved=0CBQQFjAAahUKEwipkuDco9rGA-hUkw3IKHepBA4E&usq=AFQjCNHbjnDscwxSn8ZBLQz9qFq11DIGoQ)

Hvis man er interesseret i et givent lægemiddel, for eksempel et biosimilært erythropoietin, kan man også bruge litteraturen vedrørende originallægemidlet, da der ikke er relevante forskelle i farmakologien og den kliniske virkning mellem originallægemidlet og det biosimilære lægemiddel.

Konkrete videnskabelige oplysninger om godkendelsesgrundlag for et givent biosimilært lægemiddel finder man på EMA's hjemmeside under "European Public Assessment Report", hvor man indtaster lægemidlets navn: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125)

## **Hvad er Lægemedelstyrelsens rolle ved godkendelse og overvågning af biosimilære lægemidler?**

Biologiske lægemidler er i de fleste tilfælde godkendt centralt i Europa, dvs., via det Europæiske lægemiddelagentur EMA i London. En godkendelse gælder så automatisk også Danmark. Men Lægemedelstyrelsen spiller en aktiv rolle i godkendelsesprocessen og deltager også i udarbejdelse af generelle og specielle retningslinjer for deres udvikling.

Lægemedelstyrelsen kan ikke blande sig i RADS' (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin) anbefalinger, da regionerne, som driftsherre for sygehusene og ejer af RADS, har ansvaret for disse anbefalinger. Lægemedelstyrelsen har heller ikke hjemmel til at beslutte eller give bindende anbefalinger vedrørende det konkrete lægemiddelvalg på sygehusområdet.

Lægemedelstyrelsens rolle er at deltage i godkendelses- og overvågningsopgaver vedrørende biosimilære lægemidler, samt yde rådgivning over for andre myndigheder og sundhedspersoner. Lægemedelstyrelsen følger sundhedsforholdene og kan rette henvendelse til den relevante part, hvis Lægemedelstyrelsen bliver bekendt med overtrædelser eller mangler på et givent område. Lægemedelstyrelsen har også en generel informationsopgave til borgere og patienter vedrørende anvendelse af lægemidler.

## **Skift fra originalt biologisk lægemiddel til det tilsvarende biosimilære lægemiddel**

### **Kan man skifte fra et originallægemiddel til et biosimilært lægemiddel?**

Følgende scenarier er mulige mht. behandling af patienter i relation til biosimilære lægemidler (her skelnes ikke mellem skift fra originallægemidlet til biosimilært, eller biosimilært til originallægemidlet, eller fra et biosimilært til et andet biosimilært):

- a. Patienter, som ikke tidligere har modtaget behandling
- b. Patienter, som oplever behandlingssvigt på anden biologisk behandling
- c. Patienter i aktuel stabil behandling med originallægemidlet
- d. Gentagne skift

Ad a. Der er ingen videnskabelig evidens, som taler imod at vælge et biosimilært præparat ved opstart af biologisk behandling.

Ad b. Der er ingen videnskabelig evidens, som taler imod at skifte til en biosimilær variant af et biologisk lægemiddel, hvis der opleves behandlingssvigt. Det vil dog ikke være rimeligt at skifte til f.eks. et biosimilært Infliximab, hvis en patient ikke responderer på originalt infliximab, da man så må antage, at Infliximab generelt ikke virker.

Ad c. Det er Lægemedelstyrelsens vurdering, at der ikke findes tilstrækkelige data, som med stor styrke understøtter eller afviser muligheden for behandlingsskift af patienter i aktuel stabil behandling. Fra et videnskabelig perspektiv findes der ingen data, som påviser, at skift af lægemidler kan medføre behandlingssvigt f.eks. som følge af immunogenicitet.

Der findes til gengæld en voksende mængde data, som viser, at skift mellem originale og biosimilære lægemidler ikke medfører problemer.

Regulatoriske og videnskabelige regler i Europa kræver, at et nyt biosimilært lægemiddel skal være så lig originallægemidlet som teknisk muligt. Det er værd at bemærke, at

et biologisk lægemiddel ikke kan være "identisk" med sig selv, heller ikke et batch i forhold til det næste batch som produceres (det gælder også de originale lægemidler). For både biosimilære lægemidler og for det tilsvarende originallægemiddel gælder, at forskellene på disse ligger inden for snævre grænser, som ikke må overtrædes.

Det er Lægemiddelstyrelsens holdning, at forsigtighedsprincippet altid har været grundlaget for enhver regel som findes mht. udvikling og godkendelse af biosimilære lægemidler.

Videnskabeligt set er retningslinjer fra det Europæiske lægemiddelagentur snarere konservative hvad angår krav og evidensniveauet. Man kan derfor sige, at alle biosimilære som er godkendte efter disse regler har haft en omhyggelig udvikling med en høj grad af videnskabelig evidens vedr. deres "biosimilaritet" og et "indbygget forsigtighedsprincip".

Evidensgrundlaget er derfor ikke spinkelt mht. biosimilaritet. Evidensgrundlaget mht. eventuelle problemer som kunne opstå ved et skift er spinkelt, men det samme kan siges om evidensgrundlaget for at der skulle opstå problemer. Videnskabeligt set er det pga. evidensen fra godkendelsesproceduren ikke sandsynligt, at der sker problemer med skiftningsprocessen af velbehandlede patienter, men der findes ingen direkte evidens fx fra switching studies. Det bemærkes, at patienter allerede har været udsat for skift flere gange efter godkendelser af ændringer i fremstillingsprocessen af originalproduktet Remicade, uden kendte problemer.

Ad d. Igen er der ingen data som taler for eller imod en sådan praksis, men sådan en praksis ville i endnu højere grad kræve, at journaliseringssystemer er på plads og effektive (se nedenfor).

### ***Hvad sker der, når man skifter til et biosimilært lægemiddel?***

Som anført er et biosimilært lægemiddel så lig originallægemidlet som teknisk muligt. De farmakologiske egenskaber har været påvist at være lige. Det betyder, at lægemidlet bare erstatter det tidligere, uden at man videnskabeligt set forventer behandlingssvigt mm., fordi lægemidlet er sammenligneligt (i farmakologisk jargon: patienten er allerede i steady state, og farmakokinetikken er ens). Hvis man påbegynder en behandling med et biosimilært lægemiddel, uden at man har taget originallægemidlet før, så vil virkningen indsætte på samme tidspunkt, som man ville kunne forvente for originallægemidlet.

## ***Bivirkninger og effekt***

### ***Skal der være journalisering af lægemiddelnavn/batch nummer for biosimilære lægemidler?***

Det er Lægemiddelstyrelsens vurdering, at journalisering af lægemiddelnavn og batchnummer for biologiske og biosimilære lægemidler er vigtig, for at kunne vurdere eventuelle bivirkningsindberetninger. Der henvises til handlingsplanen for biologiske og biosimilære lægemidler og vacciner offentliggjort den 7. september 2015.

[Handlingsplan 2015](#)

### ***Hvordan håndterer Lægemiddelstyrelsen indberetninger af bivirkninger?***

Lægemiddelstyrelsen vurderer omhyggeligt alle indberetningerne for biosimilære lægemidler, ligesom det også gøres for originale lægemidler.

Lægemiddelstyrelsen er bevidst om, at enhver indførelse af et nyt lægemiddel, især et generisk/biosimilært lægemiddel, kan medføre øget bivirkningsindrapportering (reporting bias), og at man skal skelne mellem lægemiddelrelaterede bivirkninger og udskiftningsrelaterede bivirkninger.

Det kan være vanskeligt at afgøre, hvorvidt der er tale om en bivirkning, som vil påvirke benefit-risk balancen af et biosimilært lægemiddel i forhold til hele substansklassen (dvs., en bivirkning som ikke optræder på grund af at det biosimilært lægemiddel, men som er en "class effect").

Der vil også, i sagens natur, være behandlingssvigt i nogle patienter, som er en velkendt "class effect" også for originalstoffet, og der vil være immunogenicitet, som også er en velkendt "class effect", som også vil kunne forekomme for originallægemidlet. Det vil sige, at hvis en sådan begivenhed opstår, så vil det ikke nødvendigvis betyde, at beslutningen om ordination eller skift af et biosimilært lægemiddel var medicinsk ukorrekt eller uforsvarlig, eller at det biosimilære lægemiddel var af en dårligere kvalitet.

### ***Er det biosimilære lægemiddel afprøvet med hensyn til bivirkninger og hvilke kan man forvente?***

Videnskabeligt set vil man forvente præcis de samme bivirkninger som man allerede kender fra originallægemidlet, fordi et biosimilært lægemiddel er så lig originallægemidlet som teknisk muligt. Myndighederne følger bivirkningerne efter godkendelse af et biosimilært lægemiddel præcist som det gøres for det originale lægemiddel.

### ***Betyder den "sorte trekant" på pakningen, at der er "skærpet indberetningspligt" for biosimilære lægemidler i Danmark?***

Den sorte trekant, efter den gældende EU lovgivning, er ikke det samme som "skærpet indberetningspligt" efter den danske lovgivning.

Den sorte trekant (Medicines Subjected to Additional Monitoring) findes på alle biosimilære lægemidler, alene fordi de er biologiske lægemidler, og dette gælder alle lægemidler godkendt af det Europæiske Lægemiddelagentur EMA. Betydningen af den sorte trekant for de enkelte biosimilære lægemidler fremgår af markedsføringstilladelsen og er gengivet i Annex II til SmPC'et som findes på EMA's hjemmeside ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

En markedsføringstilladelse til et biosimilært lægemiddel adskiller sig i princippet ikke fra en hvilken som helst anden markedsføringstilladelse, og en beslutning om skærpet indberetningspligt vil afhænge mere af den konkrete aktive substans sikkerhedsprofil end om, at lægemidlet er udviklet som et biosimilært lægemiddel.

Efter gældende dansk lovgivning, er der skærpet indberetningspligt for alle nye lægemidler de første 2 år fra faktisk markedsføring af lægemidlet er påbegyndt. For at imødekomme et ønske om en god lægemiddelovervågning, har Lægemiddelstyrelsen besluttet, at den skærpede indberetningspligt også gælder for de biosimilære lægemidler ind til videre.