



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Europa-
Kommissionen

Biosimilære lægemidler i EU

Håndbog for sundhedspersonale

Udarbejdet af Det Europæiske Lægemiddelagentur og
Europa-Kommissionen i fællesskab



Indholdsfortegnelse

Forord	2
Sammendrag	3
Biologiske lægemidler: Oversigt	5
De vigtigste kendetegn ved biologiske lægemidler	5
Biosimilære lægemidler: Definition og karakteristika	8
Hvorfor biosimilære lægemidler ikke betragtes som generiske lægemidler	10
Udvikling og godkendelse af biosimilære lægemidler i EU	12
En robust lovramme for biosimilære lægemidler	12
Procedure for godkendelse af biosimilære lægemidler i EU	12
Datakrav til godkendelse: En videnskabeligt skræddersyet pakke	12
Immunogenicitet	20
Ekstrapolering	22
Biosimilære lægemidlers sikkerhed	24
Generelle betragtninger om biosimilære lægemidlers sikkerhed	24
Sikkerhedsovervågning af alle biologiske lægemidler, herunder biosimilære lægemidler	24
Sporbarhed: Betydningen af at identificere biologiske lægemidler ved handelsnavn og batchnummer	25
Hvordan sundhedspersoner kan bidrage til at forbedre lægemiddellovervågningen for biologiske lægemidler	26
Data i ordineringsoplysninger samt EMA-vurderingsrapporter for biosimilære lægemidler	27
Data for ordineringsoplysninger: Produktresumé (SmPC)	27
Data om biosimilaritet: Offentliggjort i vurderingsrapporten	27
Konsekvenserne af, at biosimilære lægemidler er tilgængelige	28
Indbyrdes udskiftelighed, skift og substitution: EMA og medlemsstaternes ansvar	29
Definitioner	29
EMA og medlemsstaternes ansvar	29
Kommunikation med patienter om biosimilære lægemidler	30
EU's bidrag til regulering af biosimilære lægemidler i verden	31
Referencer	32
Forkortelser	33
Ordliste	34



Forord

af professor Guido Rasi,
EMA's administrerende direktør

Biologiske lægemidler, ofte fremstillet med banebrydende bioteknologi, har ændret udsigterne for mange patienter med kroniske og ofte invaliderende sygdomme. Flere og flere biologiske lægemidler er "biosimilære lægemidler" — som på alle væsentlige områder i høj grad ligner et allerede godkendt biologisk lægemiddel.

EU er gået forrest i reguleringen af biosimilære lægemidler ved at fastlægge en solid ramme for godkendelse heraf og ved at danne forbillede for udvikling af biosimilære lægemidler globalt. Siden EU godkendte det første biosimilære lægemiddel i 2006, har sundhedspersoner fået mere og mere erfaring med anvendelsen af disse lægemidler. I dag er biosimilære lægemidler en integreret del af de effektive biologiske behandlingsformer, der findes i EU, med tilstrækkelige sikkerhedsforanstaltninger til at beskytte patientsikkerheden.

Fordi sundhedspersoner er tættest på patienternes behandling og pleje, er det vigtigt, at de har adgang til pålidelige oplysninger om disse lægemidler: hvad de er, og hvilke videnskabelige principper der ligger bag deres kliniske udvikling, godkendelse og sikkerhedsovervågning. Derfor har denne håndbog det vigtige formål at være et opslagsværk for sundhedspersoner om både videnskab og regulering vedrørende anvendelse af biosimilære lægemidler.

Bidragydere

Denne håndbog er udarbejdet af Det Europæiske Lægemiddelagentur i samarbejde med Europa-Kommissionen og videnskabelige eksperter fra EU's medlemsstater.

Under udarbejdelsen af dette dokument er der indhentet oplysninger og feedback fra sundhedsfaglige organisationer i EU.



Sammendrag

- ▶ Siden godkendelsen af det første biosimilære lægemiddel i 2006 er EU gået forrest i reguleringen af biosimilære lægemidler. I løbet af de seneste 10 år har EU godkendt det højeste antal biosimilære lægemidler i verden. Det betyder, at der er høstet en betydelig erfaring med deres anvendelse og sikkerhed.
- ▶ Den evidens, der er opbygget **med over 10 års klinisk erfaring**, viser, at biosimilære lægemidler, som er godkendt via Det Europæiske Lægemiddelagentur, EMA, kan anvendes lige så **sikkert og effektivt** i alle deres godkendte indikationer som andre **biologiske lægemidler**.
- ▶ Et biosimilært lægemiddel er et biologisk lægemiddel, som i høj grad ligner et andet biologisk lægemiddel, der allerede er godkendt i EU (det såkaldte "referencelægemiddel").
- ▶ Eftersom biosimilære lægemidler er fremstillet i levende organismer, kan der være visse mindre forskelle i forhold til referencelægemidlet. De har ingen klinisk betydning, dvs. **der forventes ingen forskelle med hensyn til sikkerhed og virkning**. Naturlig variation forekommer i alle biologiske lægemidler, og der er altid streng kontrol for at sikre, at det ikke påvirker lægemidlets virkemåde eller sikkerhed.
- ▶ Biosimilære lægemidler godkendes efter de **samme standarder for farmaceutisk kvalitet, sikkerhed og virkning**, som gælder for alle biologiske lægemidler godkendt i EU.
- ▶ Formålet med udvikling af biosimilære lægemidler er at påvise biosimilaritet – høj grad af **sammenlignelighed med hensyn til** struktur, biologisk aktivitet samt virkning, sikkerhed og immunogenicitetsprofil af reference præparatet og det biosimilære lægemiddel.
- ▶ Når biosimilaritet vises, kan et biosimilært lægemiddel nyde godt af den erfaring med sikkerhed og virkning, som er høstet for referencelægemidlet. Hermed undgås unødvendig gentagelse af kliniske forsøg, der allerede er udført med referencelægemidlet.
- ▶ Påvisning af biosimilaritet bygger på omfattende sammenlignelighedsstudier med referencelægemidlet.
- ▶ Hvis et biosimilært lægemiddel er sammenligneligt med et referencelægemiddel og har sammenlignelig sikkerhed og virkning i én terapeutisk indikation, kan der ekstrapoleres data om sikkerhed og virkning til andre indikationer, som allerede er godkendt for referencelægemidlet. **Ekstrapoleringen** skal **understøttes af alle de videnskabelige beviser**, som er indsamlet i sammenlignelighedsstudier (kvalitet, non-kliniske og kliniske).
- ▶ Ekstrapolering er ikke et nyt begreb, men et veletableret videnskabeligt princip, som anvendes rutinemæssigt, når fremstillingsprocessen for biologiske lægemidler med flere godkendte indikationer ændres væsentligt (f.eks. når der indføres en ny formulering). I de fleste af disse tilfælde gentages de kliniske forsøg ikke for alle indikationer, og ændringer godkendes på baggrund af kvalitets- og in vitro-studier af sammenlignelighed.

- ▶ Alle indikationer af biologiske lægemidler (herunder biosimilære lægemidler) er godkendt på grundlag af robuste videnskabelige beviser.
- ▶ Biosimilære lægemidlers sikkerhed er underlagt lægemiddelovervågning på samme måde som alle andre lægemidler. Der er ingen specifikke sikkerhedskrav, der kun gælder for biosimilære lægemidler på grund af deres anderledes udviklingsproces.
- ▶ I løbet af de sidste 10 år har EU's sikkerhedsovervågningssystem **ikke konstateret relevante forskelle, hvad angår bivirkningers karakter, alvorlighed eller hyppighed**, mellem biosimilære lægemidler og deres referencelægemidler.
- ▶ Konkurrence inden for biosimilære lægemidler kan være en fordel for sundhedssystemerne i EU, fordi den forventes at give patienterne bedre adgang til sikre og effektive lægemidler af dokumenteret kvalitet.
- ▶ EMA regulerer ikke **indbyrdes udskiftelighed, skift og substitution** mellem et referencelægemiddel og det tilsvarende biosimilære lægemiddel. Det hører ind under EU-medlemsstaternes beføjelser.



Biologiske lægemidler: Oversigt

Biologiske lægemidler indeholder virksomme stoffer fra en biologisk kilde, f.eks. levende celler eller organismer. Biologiske lægemidler er veletablerede i klinisk praksis og er i mange tilfælde uundværlige til behandling af alvorlige og kroniske sygdomme som diabetes, autoimmune sygdomme og forskellige typer cancer.

De vigtigste kendetegn ved biologiske lægemidler

De fleste biologiske lægemidler, der aktuelt er i klinisk anvendelse, indeholder proteiner som virksomme stoffer. De kan variere i størrelse og strukturkompleksitet fra simple proteiner som insulin eller væksthormon til mere komplekse proteiner som f.eks. koagulationsfaktorer eller monoklonale antistoffer (figur 1).

Fremstilling af biologiske lægemidler er strengt reguleret

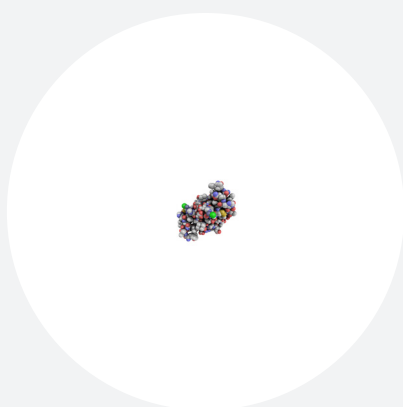
Fremstilling af biologiske lægemidler er for det meste mere kompliceret end fremstilling af

kemisk molekyler. De fleste biologiske lægemidler fremstilles med bioteknologi, ofte med avancerede cellesystemer og rekombinant DNA-teknologi. EU-lovgivningen fastsætter strenge krav til fremstilling af alle lægemidler:

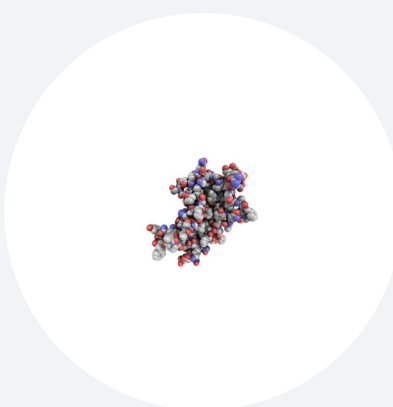
- ▶ Producenterne i EU skal have en fremstillingstilladelse og er retligt forpligtet til at overholde God Fremstillingspraksis (GMP), de aftalte standarder for at få et lægemiddel af dokumenteret kvalitet.
- ▶ De nationale reguleringsmyndigheder i EU inspicerer regelmæssigt produktionsstederne for at kontrollere overholdelsen af GMP-kravene.
- ▶ Hvis der er trin i fremstillingen, som foregår uden for EU, er producenter, importører og grossister uden for EU forpligtet til at overholde de samme strenge krav og inspiceres også regelmæssigt.

Visse GMP-krav er tilpasset for at tage hensyn til biologiske lægemidlers særlige karakter (f.eks. brug af relevante aseptiske teknikker, køle- og opbevaringsforhold, stabilitet, transport osv.).

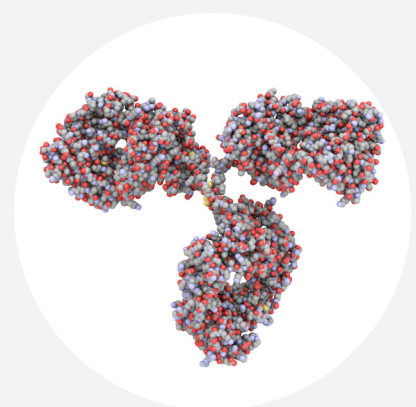
Figur 1. Eksempler på biologiske proteinlægemidler godkendt i EU



Insulin
5808 dalton



Væksthormon
22000 dalton



Monoklonalt antistof
150000 dalton

Stor molekylestruktur

Sammenlignet med små kemiske stoffer består biologiske lægemidler af store og ofte komplekse molekyler. Der bruges avancerede analysemetoder (f.eks. peptidkortlægning, massespektrometri og assays i celler) til at undersøge deres fysisk-kemiske og funktionelle egenskaber, f.eks. molekylestruktur, proteinmodifikationer og biologisk aktivitet.

Iboende variation

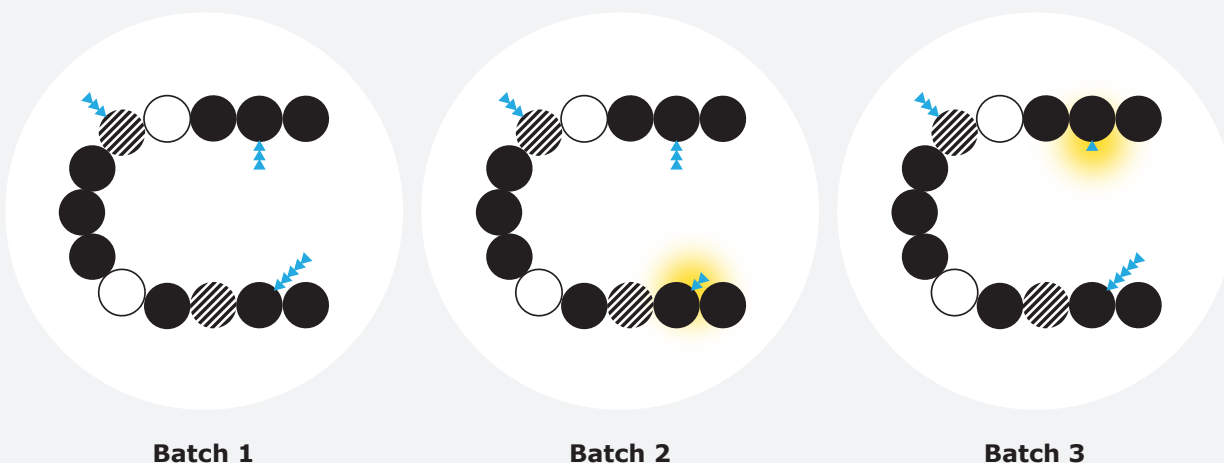
Biologiske lægemidler er fremstillet af levende organismer, der er naturligt varierende. Det virksomme stof i det endelige biologiske lægemiddel kan derfor have en iboende grad af mindre variation

(“mikroheterogenitet”). Denne mindre variation skal ligge inden for det acceptable interval for at sikre ensartet sikkerhed og virkning. Derfor tilpasses fremstillingsprocessen, så det virksomme stof ligger inden for det ønskede specifikationsinterval.

Denne grad af mindre variation kan forekomme inden for en batch eller mellem batches af det samme biologiske lægemiddel (figur 2), især hvis fremstillingsprocesserne ændres i løbet af lægemidlets kommercielle levetid (f.eks. hvis produktionen opskaleres). Der udføres altid streng kontrol for at sikre ensartethed mellem batches, trods denne variation, og for at sikre, at forskellene ikke påvirker sikkerheden eller virkningen. I praksis er variationen (inden for en batch eller mellem batches) meget lille, når fremstillingsprocessen er den samme.

Figur 2. Eksempel på variation mellem forskellige batches af et biologisk lægemiddel

Batches i rækkefølge af det samme biologiske lægemiddel kan vise en mindre grad af variation (gul skygge) inden for de tilladte intervaller, f.eks. glykosylering (suktermolekyler knyttet til proteinet, vist som små blå trekanter). Proteinets aminosyresekvens (vist som cirkler) og biologiske aktivitet er de samme i alle batches, selv når disse mindre forskelle i sukkerkæder forekommer.



Streng kvalitetskontrol med biologiske lægemidler

Kvaliteten af alle lægemidler (biologiske og ikke-biologiske), som er godkendt i EU, er grundigt dokumenteret. For biologiske lægemidler inkluderer det undersøgelse af deres specifikke fysisk-kemiske egenskaber, biologiske aktivitet, renhed, sterilitet og stabilitet for at sikre, at alle de krævede standarder er overholdt, før de pågældende batches frigives til markedsføring.

Alle biologiske lægemidler har en iboende naturlig variation, og under fremstillingsprocessen kontrolleres det altid strengt, at denne variation ikke påvirker lægemidlets virkemåde eller sikkerhed.

Potentiel immunogenicitet

Immunsystemet kan genkende fremmede proteiner og reagere imod dem. Biologiske lægemidler medfører sædvanligvis ingen eller kun en begrænset immunrespons (f.eks. midlertidig forekomst af antistoffer). Bivirkninger af immun karakter (f.eks. infusionsrelaterede reaktioner eller reaktioner omkring injektionsstedet) er normalt ikke alvorlige. I sjældne tilfælde kan en immunreaktion på et biologisk lægemiddel imidlertid være alvorlig og livstruende.

Desuden kan antistoffer mod det biologiske lægemiddel ("anti-drug-antistoffer") neutralisere lægemidlets aktivitet og reducere dets virkning. Derfor skal den potentielle immunogenicitet altid vurderes for alle biologiske lægemidler.

Biosimilære lægemidler: Definition og karakteristika

Et biosimilært lægemiddel er et biologisk lægemiddel der er vist at være sammenligneligt (similært) med et andet biologisk lægemiddel, der allerede markedsføres i EU ("referencelægemidlet")^{1,2}. Virksomheder kan markedsføre godkendte biosimilære lægemidler, når markedsbeskyttelsen af referencelægemidlet udløber (efter 10 år).

Da biosimilære lægemidler er biologiske lægemidler, har de alle de samme karakteristika som biologiske lægemidler.

Som følge af den naturlige variation i de biologiske kilder, og fordi hver producent har sin egen unikke fremstillingsproces, kan der forekomme mindre forskelle mellem det biosimilære lægemiddel og dets referencelægemiddel (tabel 1 og figur 3). Det kontrolleres altid strengt under fremstillingen, at mindre forskelle ikke påvirker lægemidlets virkemåde eller sikkerhed. Disse forskelle er således ikke klinisk relevante med hensyn til sikkerhed eller virkning.

Tabel 1. Særlige kendetegn ved biosimilære lægemidler

Høj grad af similaritet med referencelægemidlet	Det biosimilære lægemiddel har fysiske, kemiske og biologiske egenskaber, som har høj grad af similaritet med referencelægemidlets. Der kan forekomme mindre forskelle i forhold til referencelægemidlet, men de er ikke klinisk relevante med hensyn til sikkerhed og virkning.
Ingen klinisk relevante forskelle i forhold til referencelægemidlet	Der forventes ingen forskelle i klinisk effekt. Kliniske studier, der ligger til grund for godkendelsen af et biosimilært lægemiddel, bekræfter, at eventuelle forskelle ikke har nogen effekt på sikkerheden og virkningen.
Biosimilære lægemidlers variation holdes inden for snævre grænser	Mindre variation er kun tilladt, når det er videnskabeligt bevist, at det ikke påvirker det biosimilære lægemiddels sikkerhed og virkning. Det tilladte interval for variation er det samme for et biosimilært lægemiddel som mellem batches af referencelægemidlet. Det opnås med en robust fremstillingsproces for at sikre, at alle batches af lægemidlet er af dokumenteret kvalitet.
Samme strenge standarder for kvalitet, sikkerhed og virkning	Biosimilære lægemidler godkendes ifølge de samme strenge standarder for kvalitet, sikkerhed og virkning, som gælder for alle andre lægemidler.

Når det virksomme stof er et protein, skal både det biosimilære lægemiddel og referencelægemidlet indeholde det samme protein (dvs. aminosyresekvens) og samme "3D"-struktur (proteinfoldning). Aminosyresekvens og proteinfoldning er de vigtigste bestemmende faktorer for biologisk aktivitet og skal være de samme for det biosimilære lægemiddel og referencelægemidlet.

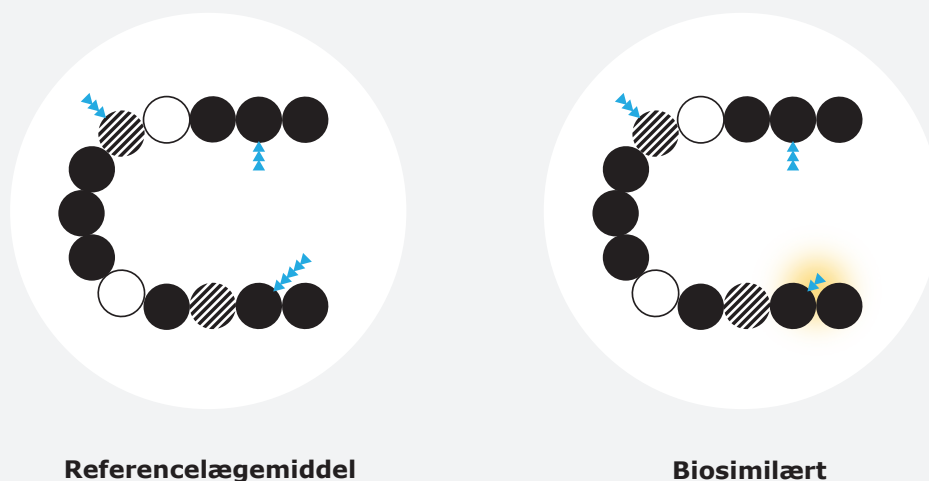
Hvad angår det færdige lægemiddel, skal både det biosimilære lægemiddel og referencelægemidlet have samme dosering og administration. Visse

forskelle kan tillades, hvis de ikke påvirker sikkerheden og virkningen – f.eks. forskelle i lægemidlets formulering (f.eks. hjælpestoffer), konsistens (f.eks. pulver, der skal rekonstitueres, over for en opløsning, som er klar til injektion) og administrationsanordning (f.eks. pen type).

Indtil nu indeholder langt de fleste biosimilære lægemidler, der er godkendt i EU, proteiner som virksomme stoffer. Tabel 2 viser de kategorier af biologiske lægemidler, hvor biosimilære lægemidler er godkendt i EU.

Figur 3. Eksempel på variation mellem et biosimilært lægemiddel og

Variationen (gul skygge) mellem et biosimilært lægemiddel og referencelægemidlet kan sammenlignes med den forskel, der kunne forekomme mellem forskellige batches af det samme biologiske lægemiddel (figur 2). Mindre variation, f.eks. i glykosylering (de små blå trekkanter), kan tillades, mens proteinets aminosyresekvens (cirklerne) og biologiske aktivitet er den samme.



Tabel 2. Kategorier af biologiske lægemidler, hvor et biosimilært lægemiddel aktuelt er godkendt i EU

Kategorier af biologiske lægemidler	Biosimilært lægemiddel godkendt i EU (09/2019)
Polysaccharider	
Lavmolekylære hepariner	▶ Enoxaparinatrium
Proteiner	
Vækstfaktorer	▶ Epoetin ▶ Filgrastim ▶ Pegfilgrastim
Hormoner	▶ Follitropin alfa ▶ Insulin glargin ▶ Somatropin (væksthormon) ▶ Teriparatid ▶ Insulin lispro
Fusionsproteiner	▶ Etanercept
Monoklonale antistoffer	▶ Adalimumab ▶ Infliximab ▶ Rituximab ▶ Bevacizumab ▶ Trastuzumab

Hvorfor biosimilære lægemidler ikke betragtes som generiske lægemidler

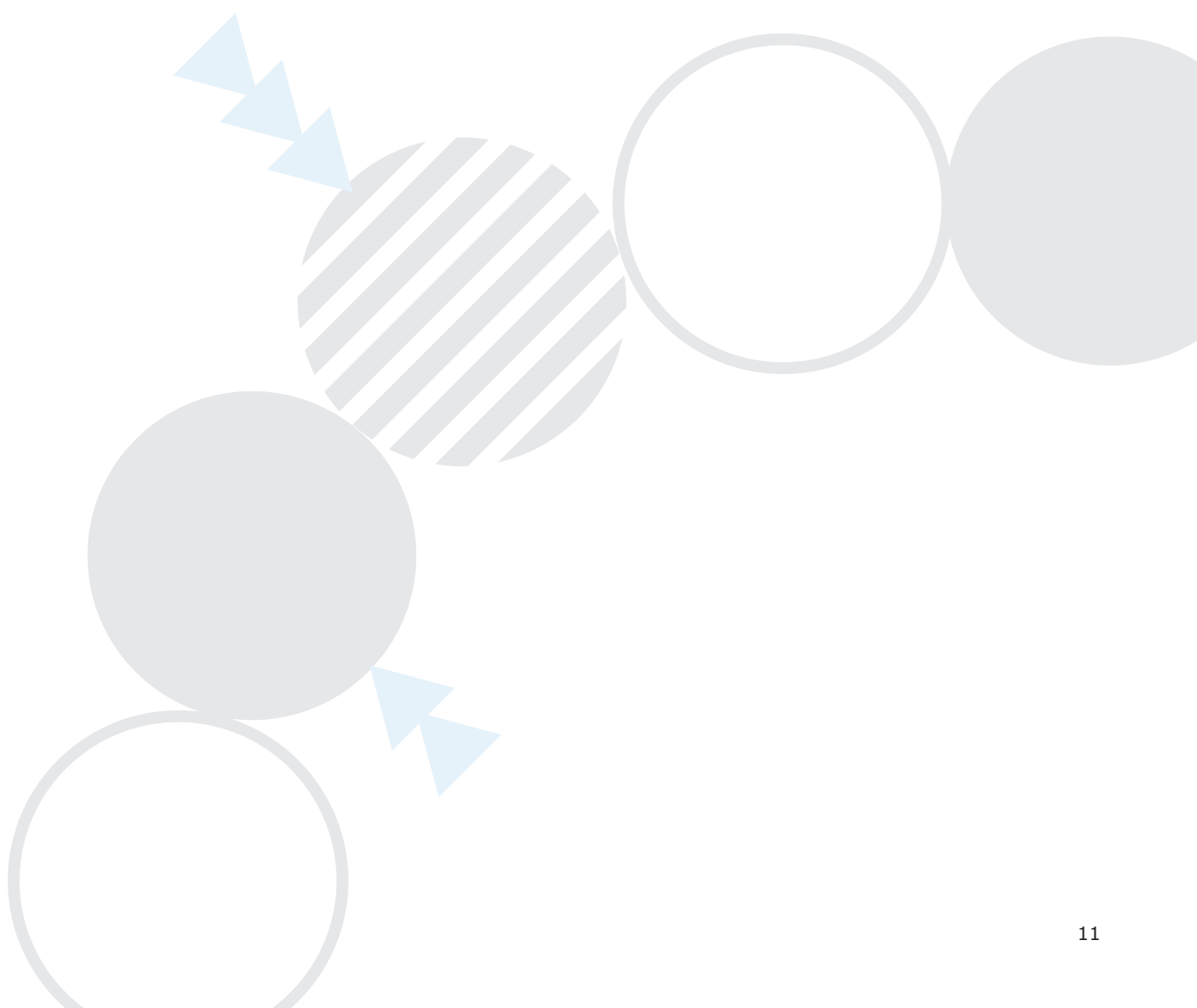
Et biosimilært lægemiddel betragtes ikke som en generisk udgave af et biologisk lægemiddel. Det skyldes hovedsagelig, at biologiske lægemidlers naturlige variation og mere komplekse fremstilling ikke giver mulighed for præcis gengivelse af den molekylære mikroheterogenitet.

Derfor kræver myndighedsgodkendelse af biosimilære lægemidler flere studier, end det er tilfældet for generiske lægemidler, for at sikre, at mindre forskelle ikke påvirker sikkerheden eller virkningen. I tabel 3 sammenlignes generiske og biosimilære lægemidlers udvikling og karakteristika.

Tabel 3. Sammenligning af generiske og biosimilære lægemidlers udvikling og karakteristika

Generiske lægemidler	Biosimilære lægemidler
Normalt fremstillet ved kemisk syntese	Fremstillet fra en biologisk udgangsmateriale
Almindeligvis muligt at opnå nøjagtigt samme molekyle	Muligt at reproducere molekylet med stærk similaritet på grund af unikke biofremstillingsmetoder og den naturlige biologiske variation
For det meste mindre molekyler, der er lettere at karakterisere	Generelt større og strukturelt mere komplekse molekyler, som kræver adskillige analytiske teknologier til karakterisering
Krav om fuldstændige oplysninger om farmaceutisk kvalitet	Krav om fuldstændige oplysninger om farmaceutisk kvalitet plus yderligere kvalitetsstudier, hvor strukturen og den biologiske aktivitet i det biosimilære lægemiddel sammenlignes med referencelægemidlet
Udvikling baseret på påvisning af bioækvivalens (dvs. det generiske lægemiddel og referencelægemidlet frigiver det virksomme stof i kroppen med samme hastighed og i samme omfang under lignende betingelser)	Udvikling baseret på påvisning af biosimilaritet ved hjælp af sammenlignelighedsstudier (omfattende head-to-head-sammenligning af det biosimilære lægemiddel med referencelægemidlet for at påvise høj grad af similaritet med hensyn til kemisk struktur, biologisk funktion, virkning, sikkerhed og immunogenicitet)

Generiske lægemidler	Biosimilære lægemidler
Kliniske datakrav er hovedsagelig farmakokinetiske bioækvivalensstudier	Ud over sammenlignende farmakokinetiske og farmakodynamiske studier kan der være krav om data for sikkerhed og virkning, navnlig for mere komplekse biologiske lægemidler
Alle indikationer, som referencelægemidlet er godkendt til, kan indrømmes på grundlag af påvist bioækvivalens, uden at der er behov for yderligere kliniske data	Virkning og sikkerhed skal begrundes i hver indikation. Der er dog normalt ikke behov for konfirmatoriske kliniske forsøg med det biosimilære lægemiddel i hver enkelt indikation, som er godkendt for referencelægemidlet. Når biosimilaritet er påvist, er det muligt at ekstrapolere data til andre indikationer, hvis alle specifikke aspekter af disse indikationer behandles i de foreliggende videnskabelige beviser



Udvikling og godkendelse af biosimilære lægemidler i EU

En robust lovramme for biosimilære lægemidler

Godkendelse af lægemidler i EU bygger på en solid retlig ramme, hvor der i 2004 blev indført en særlig proces for godkendelse af biosimilære lægemidler. EU er gået forrest i reguleringen af biosimilære lægemidler siden godkendelsen af det første af slagsen (væksthormonet somatropin) i 2006. Siden da har EU godkendt det højeste antal biosimilære lægemidler i verden. Det betyder, at EU også har den mest omfattende erfaring med disse lægemidler anvendelse og sikkerhed.

I årenes løb har EMA publiceret videnskabelige retningslinjer som en hjælp til udviklere til at overholde de strenge lovkrav for godkendelse af biosimilære lægemidler. Retningslinjerne tilpasses løbende for at holde trit med de hurtige fremskridt inden for bioteknologi og analytiske videnskaber. De indarbejder også den voksende erfaring med klinisk anvendelse.

Den ekspertise, der er opbygget i løbet af de sidste 10 år, har gjort det muligt for EU's lovgivningsmyndigheder at integrere den erfaringsbaserede viden med det oprindelige videnskabeligt baserede koncept. Det har bidraget til de nuværende godkendelseskrav.

Procedure for godkendelse af biosimilære lægemidler i EU

Alle lægemidler, der er fremstillet ved hjælp af bioteknologi, samt lægemidler til specifikke indikationer (f.eks. kræft, neurodegenerative og autoimmune sygdomme) skal godkendes i EU gennem EMA (gennem den såkaldte "centraliserede procedure"). Næsten alle biosimilære lægemidler, der er godkendt til anvendelse i EU, er godkendt centralt, fordi der anvendes bioteknologi i fremstillingen heraf. Nogle biosimilære lægemidler kan godkendes på nationalt plan, f.eks. visse lavmolekylære hepariner, der udvindes af tarmslimhinder fra svin.

Når en virksomhed ansøger om markedsføringstilladelse hos EMA, evalueres data af EMA's videnskabelige udvalg for henholdsvis lægemidler til mennesker og sikkerhed (CHMP og PRAC) samt af EU-eksperter i biologiske lægemidler (arbejdsgruppen om biologiske lægemidler) og specialister i biosimilære lægemidler (arbejdsgruppen om biosimilære lægemidler).

EMA's gennemgang udmøntes i en videnskabelig udtalelse, der sendes til Europa-Kommissionen, som i sidste ende udsteder en markedsføringstilladelse for hele EU.

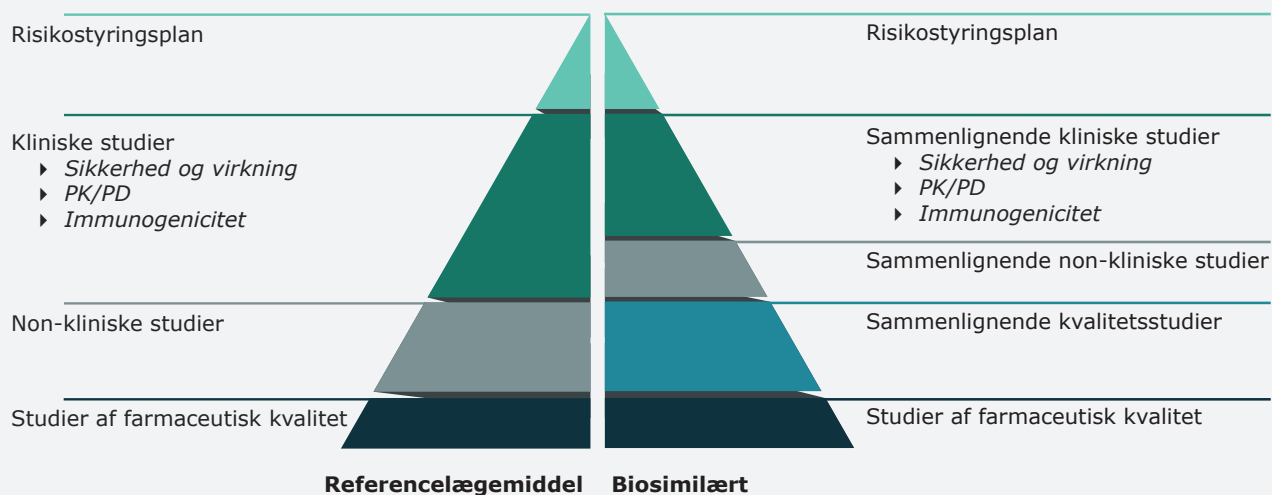
Datakrav til godkendelse: En videnskabeligt skræddersyet pakke

Lægemidler godkendes, når studier af deres farmaceutiske kvalitet, sikkerhed og virkning på en overbevisende måde viser, at lægemidlets fordele opvejer risiciene ("positivt benefit/risk-forhold"). For biologiske lægemidler med et nyt virksomt stof bestemmes et positivt benefit/risk-forhold hovedsagelig ud fra beviser for sikkerhed og virkning i centrale forsøg på mennesker (figur 4), understøttet af solid dokumentation af den farmaceutiske kvalitet samt non-kliniske data.

For biosimilære lægemidler er et positivt benefit/risk-forhold baseret på dokumentation af biosimilaritet, dvs. at det virksomme stof i høj grad ligner referencelægemidlet (figur 4). Det opnås ved omfattende studier af sammenlignelighed med referencelægemidlet (figur 5) og på grundlag af solid dokumentation af den farmaceutiske kvalitet. Når der er påvist stærk similaritet med referencelægemidlet, kan det biosimilære lægemiddel i høj grad basere sig på erfaringerne med referencelægemidlets virkning og sikkerhed.

Tabel 4 viser en oversigt over udviklingen af et biosimilært lægemiddel sammenlignet med udviklingen af referencelægemidlet.

Figur 4. Sammenligning af datakravene til godkendelse af et biosimilært lægemiddel i forhold til



De non-kliniske og kliniske data, der kræves til godkendelse af et biosimilært lægemiddel, adskiller sig fra kravene til et biologisk lægemiddel med et nyt virksomt stof.

Det skyldes, at det biosimilære lægemiddel, ved at dokumentere biosimilaritet, baseres på den erfaring med sikkerhed og virkning, som er opnået med referencelægemidlet.

Tabel 4. Oversigt over udviklingen af et biosimilært lægemiddel sammenlignet med et referencelægemiddel

Biologisk lægemiddel med et nyt virksomt stof (f.eks. referencelægemidlet)	Biosimilært lægemiddel
Ingen tidligere viden om sikkerhed og virkning	Bygger på viden om sikkerhed og virkning fra adskillige års kliniske brug af referencelægemidlet
Formålet med udviklingen er at dokumentere sikkerhed og virkning direkte hos patienter	Formålet med udviklingen er at påvise sammenlignelig sikkerhed og virkning ved at dokumentere biosimilaritet
Sammenlignelighedsstudier kun ved ændringer af fremstillingsprocessen under udviklingen (f.eks. produktion af større batches til kliniske forsøg)	Omfattende sammenlignelighedsstudier med referencelægemidlet
Komplette non-kliniske data (farmakologi og toksikologi)	Mængden af non-kliniske data bestemmes af resultaterne af kvalitetsstudierne
Konventionelle kliniske forsøg for at påvise virkning og sikkerhed i alle påberåbte terapeutiske indikationer	Sammenlignelige kliniske forsøg for at udelukke klinisk relevante forskelle
Forsøg, hvis hovedformål er at sammenligne med placebo eller en nuværende behandlingsstandard med "hårde" endepunkter (f.eks. langsigtet resultat, mortalitet, strukturelle skader) og en relevant patientpopulation for at påvise gavnlig virkning	Kliniske forsøg, hvis hovedformål er at påvise klinisk ækvivalens med referencelægemidlet ved hjælp af sensitive endepunkter i en population, hvor produktrelaterede forskelle i klinisk effekt kan påvises
Et positivt benefit/risk-forhold konstateres hovedsagelig på grundlag af studier af sikkerhed og effektivitet i målpopulationen	Et positivt benefit/risk-forhold baseret på dokumentation af biosimilaritet (ved hjælp af studier af sammenlignelighed)

Samme farmaceutiske kvalitetsstandarder for alle lægemidler

Virksomheder, som udvikler lægemidler i EU, herunder biosimilære lægemidler, skal dokumentere ved hjælp af store mængder data, at lægemidlet fremstilles i overensstemmelse med de aftalte standarder, og at det er egnet til den påtænkte kliniske anvendelse (kaldet lægemidlets "farmaceutiske kvalitet").

Studier til at demonstrere den farmaceutiske kvalitet skal give detaljerede oplysninger om:

- ▶ strukturelle karakteristika og andre fysisk-kemiske egenskaber
- ▶ renhed (der kontrolleres for spor af rester fra fremstillingsprocessen, som ikke må overstige de acceptable niveauer)
- ▶ biologisk aktivitet
- ▶ hjælpestoffer og råvarer
- ▶ styrke og formulering
- ▶ kontrollen af fremstillingsprocessen (for at sikre, at det virksomme stof og det færdige produkt ligger inden for de accepterede tekniske specifikations intervaller)
- ▶ det virksomme stofs og det færdige produkts stabilitet i holdbarhedsperioden under definerede opbevaringsforhold

Studier af sammenlignelighed: Grundstenen i udvikling af biosimilære lægemidler

Ved udvikling af biosimilære lægemidler benyttes studier af sammenlignelighed i høj grad for at konstatere biosimilaritet i forhold til referencelægemidlet. Det indebærer en omfattende head-to-head-sammenligning af det biosimilære lægemiddel og referencelægemidlet (figur 5).

Sammenlignelighed opfattes som en trinvis proces, der er skræddersyet til det enkelte produkt (figur 5). Viden fra de indledende sammenligneligheds studier¹ af kvalitet (trin 1) anvendes til at bestemme omfanget og typen af non-kliniske (trin 2) og kliniske studier² (trin 3), som kræves på det næste trin i udviklingsprocessen, altid med sigte på at udelukke forskelle i kliniske resultater mellem det biosimilære lægemiddel og referencelægemidlet.

Sammenlignelighed er et veletableret videnskabeligt princip inden for regulatorisk videnskab: Omfattende sammenlignelighedsstudier af kvaliteten beviser, at de fysisk-kemiske egenskaber og den biologiske aktivitet er sammenlignelige (similære).

Sammenlignende kliniske og non-kliniske studier, som underbygger godkendelse af et biosimilært lægemiddel, udelukker forskelle, der kan påvirke lægemidlets sikkerhed og virkning.

Trin 1 sammenlignende studier af kvaliteten

I in vitro-studier sammenlignes proteinstrukturen og den biologiske funktion ved hjælp af sensitive teknikker, som kan dedektere små forskelle med klinisk relevans mellem det biosimilære lægemiddel og dets referencelægemiddel. Disse studier er langt mere sensitive end kliniske forsøg med hensyn til at påvise sådanne forskelle, da der ofte er variation blandt forsøgspersonerne. Forskelle, som kan påvirke den kliniske sikkerhed, virkning eller immunogenicitet, skal undersøges nærmere (f.eks. i sammenlignende non-kliniske eller kliniske studier, trin 2 og 3).

Trin 2 Sammenlignende non-kliniske studier

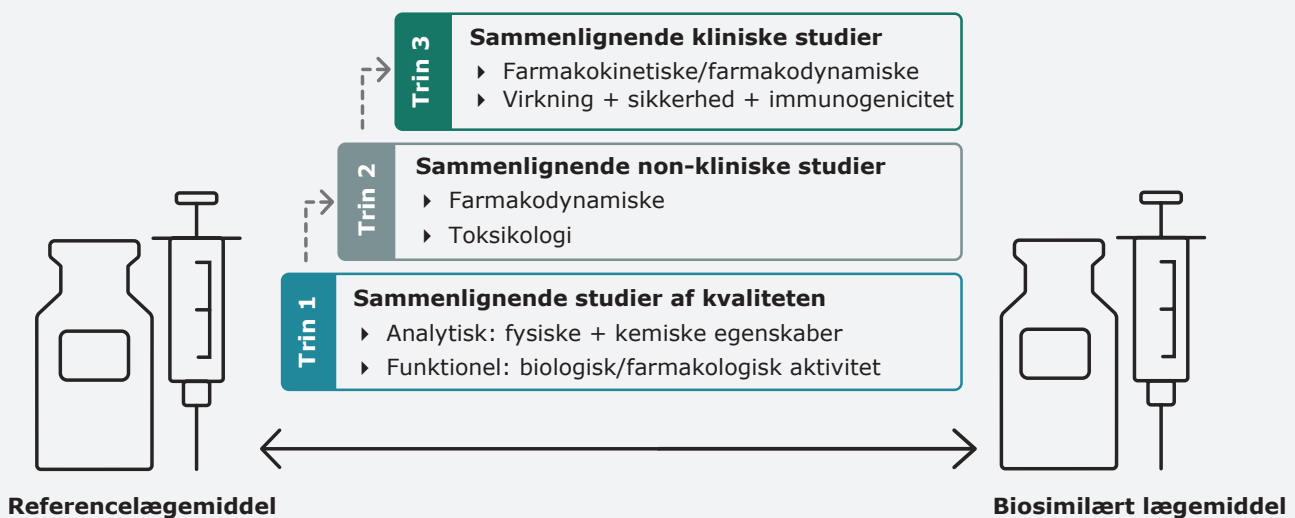
Disse studier omfatter farmakodynamiske in vitro-studier til vurdering af binding og aktivering (eller

hæmning) og umiddelbare fysiologiske effekter i celler. Farmakodynamiske in vivo-studier (dyremodeller) udføres kun, hvis der ikke er nogen egnet in vitro-model. Toksikologiske in vivo-studier kræves kun i visse tilfælde, f.eks. hvis det biosimilære lægemiddel fremstilles i en ny type celle eller organisme, eller hvis formuleringen indeholder nye hjælpestoffer, som ikke er anvendt tidligere.

Trin 3 Sammenlignende kliniske studier

Formålet med studier på mennesker er ikke at påvise sikkerhed og virkning hos patienter, da det allerede er påvist for referencelægemidlet. Kliniske forsøg er skræddersyet til at bekræfte biosimilaritet og behandle eventuelle spørgsmål, der måtte være tilbage fra tidligere analyser eller funktionelle studier.

Figur 5. Udviklingen af det biosimilære lægemiddel er sammenlignelig og trinvis



Godkendelse af biosimilære lægemidler bygger på den eksisterende videnskabelige viden om referencelægemidlets sikkerhed og virkning, der er opbygget under dets kliniske anvendelse, så der er behov for færre kliniske data.

Ud fra et videnskabeligt og regulatorisk synspunkt er der ikke behov for at gentage hele det kliniske udviklingsprogram, som referencelægemidlet har gennemgået. Det betyder, at patienter og raske frivillige ikke udsættes for unødvendige kliniske forsøg.

Sammenlignelighed: Et videnskabeligt princip, der anvendes rutinemæssigt efter ændringer af fremstilling af lægemidler på markedet

Sammenlignelighed er ikke et nyt regulatorisk begreb, men et veldokumenteret videnskabeligt princip, der har været anvendt i årtier til

bioteknologisk fremstilling af lægemidler^{3,4,5}.

Virksomheder, der fremstiller biologiske lægemidler, vil sandsynligvis tilpasse eller forbedre fremstillingsprocessen flere gange i løbet af et produkts kommercielle levetid (f.eks. ved at øge produktionens størrelse). Sammenligning af batches før og efter en ændring sikrer ensartethed, så der ikke forekommer ændringer i lægemidlets sikkerhed eller virkning.

En ændring af fremstillingsprocessen skal altid godkendes af de regulerende myndigheder. Omfanget af de sammenlignelighedsstudier, der kræves efter ændring af fremstillingsprocessen for et biologisk lægemiddel, afhænger af den forventede påvirkning af lægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning. I de fleste tilfælde er analytiske og funktionelle data tilstrækkelige, og der er ikke behov for kliniske forsøg for at dokumentere sikkerhed og virkning (tabel 5, scenarie 1 og 2). Kliniske forsøg er kun påkrævet, hvis der forventes en påvirkning af sikkerheden og effektiviteten (scenarie 3).

Tabel 5. Krav til sammenlignelighedsstudier efter ændringer af fremstillingsprocessen for et bioteknologisk fremstillet lægemiddel

Type af ændring	Forventet påvirkning	Krav til sammenlignelighedsstudier
1. Mindre ændring (f.eks. at tilføje en mere sensitiv testmetode til karakterisering af det virksomme stof)	Påvirker ikke lægemidlets farmaceutiske kvalitet (ingen indvirkning på produktspecifikationer)	Begrænsede fysisk-kemiske studier, som sammenligner batches før og efter ændringen
2. Væsentlig ændring (f.eks. ændringer af det celledesign, der anvendes til fremstilling af det virksomme stof)	Kan påvirke produktets karakteristika eller specifikationer, men forventes ikke at påvirke sikkerhed eller virkning	Omfattende fysisk-kemiske og funktionelle in vitro-studier
3. Større ændringer (f.eks. visse ændringer i lægemidlets formulering)	Kan muligvis påvirke sikkerhed eller virkning	Omfattende fysisk-kemiske og in vitro funktionelle studier suppleret med non-kliniske og kliniske studier efter behov

For de fleste af de vidt udbredte biologiske lægemidler på markedet er fremstillingsprocessen ændret flere gange, og ændringerne medfører ofte mindre forskelle i forhold til den oprindeligt godkendte version eller den version, som blev anvendt i de kliniske forsøg, der blev anmeldt til godkendelse.

De regulerende myndigheder har stor erfaring med at konkludere, at sådanne forskelle ikke påvirker lægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning.

Sammenlignende forsøg er konstrueret til at bekræfte biosimilaritet og klinisk effekt

Sammenligning af det biosimilære lægemiddel med referencelægemidlet inkluderer omfattende studier af sammenlignelighed for at vurdere en eventuel påvirkning af sikkerhed og virkning. Det er samme tilgang som ved væsentlige ændringer af fremstillingsprocessen for et bioteknologisk fremstillet lægemiddel (scenarie 3 i tabel 5).

Kliniske forsøg for biosimilære lægemidler behøver ikke at omfatte alle de centrale studier, der er udført for referencelægemidlet, for at vise sikkerheden og virkningen hos mennesker.

Sammenlignende kliniske forsøg er specifikt udformet til at udelukke klinisk relevante forskelle i sikkerhed eller virkning mellem det biosimilære lægemiddel og referencelægemidlet og til at bekræfte biosimilaritet.

Visse vigtige aspekter skal overvejes i forbindelse med udformningen af sammenlignende kliniske forsøg:

- ▶ Det er målet at udelukke potentielle produktrelaterede forskelle, der kan påvirke farmakokinetikken (PK), virkningen eller sikkerheden, herunder immunogeniciteten.
- ▶ PK-studier bør gennemføres for en homogen og sensitiv population (raske frivillige eller patienter) for at afdække eventuelle forskelle mellem det biosimilære lægemiddel og dets referencelægemiddel. Raske frivillige kan vælges, hvis de udgør den mest hensigtsmæssige population til at afdække sådanne forskelle, og hvis lægemidlernes toksicitet ikke giver anledning til bekymring.
- ▶ For at sammenligne de farmakologiske effekter bør der vælges et sensitivt endepunkt, som giver mulighed for at afdække produktspecifikke forskelle.
- ▶ Endepunkter, som måler den farmakodynamiske aktivitet ("PD-endepunkter") kan anvendes, når de er tilgængelige og relevante for lægemidlets kliniske effekt. I mange situationer er disse endepunkter mere sensitive end kliniske resultater til at afdække eventuelle forskelle mellem et biosimilært lægemiddel og referencelægemidlet. PD-endepunkter er normalt baseret på laboratorieforsøg. Som eksempler kan nævnes:
 - ▶ glukoseinfusionshastighed i et glukoseklemmestudie for biosimilære insuliner (frem for mål for HbA1c eller langsigtede konsekvenser af diabetes)
 - ▶ absolut neutrofiltælling for en biosimilær granulocytolonistimulerende faktor (frem for antallet af alvorlige infektioner)
 - ▶ antallet af oocyter indsamlet under in vitro-fertilisering for biosimilært follikelstimulerende hormon (frem for graviditeter eller levendefødsler)
- ▶ I mangel af egnede PD-endepunkter er det som udgangspunkt nødvendigt at udføre et klinisk forsøg af virkning, som sammenligner det biosimilære lægemiddel og referencelægemidlet. Forsøget bør være et randomiseret, helst

dobbeltblindet parallelgruppieforsøg med tilstrækkelig styrke og bør anvende effektmål som primære endepunkter. Endepunkterne bør helst måle lægemidlets farmakologiske aktivitet og i mindre grad være påvirket af patient- eller sygdomsrelaterede faktorer.

- Der bør vælges tilstrækkelige ækvivalensmarginer for det primære effektendepunkt. Marginerne fastsættes på grundlag af viden om referencelægemidlets virkning samt på baggrund af en klinisk vurdering. Ækvivalensmarginer fastsættes specifikt for den undersøgte indikation og afhænger af det valgte endepunkt. De bør repræsentere den største forskel i virkning, som ikke spiller nogen rolle i klinisk praksis.

Behandlingsforskelle inden for dette interval er således acceptable, fordi de ikke har klinisk relevans. Principperne for udvælgelse af ækvivalensmarginer er ikke enestående for afprøvning af biosimilære lægemidler: de anvendes rutinemæssigt i kliniske forsøg, når man sammenligner behandlingsalternativer, eller når man sammenligner samme lægemiddel før og efter fremstillingsændringer, som kan have en klinisk effekt³.

- Lovkravene (f.eks. god klinisk praksis) skal opfyldes som for alle kliniske forsøg.

Omfanget af kliniske studier, der er nødvendige til godkendelse, afhænger af adskillige faktorer, herunder dem, der er anført i tabel 6.

Tabel 6. Faktorer, der påvirker antallet og typen af kliniske studier med henblik på godkendelse

Bestemmende faktor	Årsag til varierende mængde/type data
Molekylets kompleksitet og tilgængelige sammenlignelighedsdata	I tilfælde af simple molekyler med veletableret virkemåde (f.eks. filgrastim), og hvor de sammenlignelige kvalitetsdata er robuste, kan det være tilstrækkeligt at sammenligne virkningen af det biosimilære lægemiddel og referencelægemidlet med PK- og PD-studier hos raske frivillige. For større molekyler (f.eks. monoklonale antistoffer), selv når der foreligger solide sammenlignelighedsdata for kvalitet og in vitro, kræves der normalt et sammenlignende studie hos patienter ved hjælp af et konventionelt klinisk endepunkt for virkning.
Tilgængelighed af et PD-endepunkt, der korrelerer med virkningen	Konventionelle kliniske endepunkter for virkning er normalt ikke nødvendige, hvis PD-endepunktet korrelerer med de kliniske fordele.
Sikkerhedsproblemer med referencelægemidlet eller den farmakologiske klasse	Sikkerhedsdata indsamles under hele det kliniske udviklingsprogram, herunder som led i PK- og PD-studier. Mængden af data afhænger normalt af typen og omfanget af de sikkerhedsproblemer, som er konstateret for referencelægemidlet. I princippet kan bivirkninger, der er relateret til den farmakologiske virkemåde, forventes med samme hyppighed for det biosimilære produkt og referenceproduktet, hvis de funktionelle, analytiske-, PK-, PD- og sammenlignelige data er robuste.

Bestemmende faktor	Årsag til varierende mængde/type data
Potentiale for immunogenicitet	Analytiske studier er det første trin i vurderingen af potentialet for immunogenicitet. Som supplement kræves der normalt kliniske data om immunogenicitet. Dyreforsøg er af begrænset værdi med hensyn til at forudsige immunrespons hos mennesker.
Mulighed for at ekstrapolere til andre indikationer	<p>Referencelægemidlets indikationer kan godkendes for det biosimilære lægemiddel i mangel af specifikke kliniske data, der er genereret med det biosimilære lægemiddel ("ekstrapolering af indikationer"). Det kan accepteres, hvis alle de foreliggende videnskabelige beviser fra studierne af sammenlignelighed påviser biosimilaritet og kan imødekomme de specifikke aspekter af den "ekstrapolerede" indikation (f.eks. virkningsmekanisme, potentielt unikke sikkerheds- og immunogenicitetsaspekter).</p> <p>Ekstrapolering af data til andre indikationer er altid understøttet af solide fysisk-kemiske og in vitro-studier for at vurdere alle de mulige virkningsmekanismer.</p>

Immunogenicitet

Immunogenicitet undersøges altid for biologiske lægemidler^{6,7}. Det skyldes proteiners og andre biologiske lægemidlers indbyggede evne til at forårsage et uønsket immunrespons, som i sjældne tilfælde kan medføre en alvorlig bivirkning (f.eks. anafylaksi eller forsinket hypersensibilitet) eller begrænset virkning.

Vigtigste overvejelser om biologiske lægemidlers mulige immunogenicitet

Selv om immunogenicitet kan give anledning til bekymring ved alle biologiske lægemidler, er der en række vigtige betragtninger:

Immunogenicitet afføder ikke i sig selv sikkerhedsmæssige betænkeligheder

Alvorlige reaktioner på grund af øget immunrespons er meget sjældne, og i de fleste tilfælde er en immunrespons over for et biologisk lægemiddel ikke forbundet med kliniske konsekvenser (f.eks. kan anti-drug-antistoffer være forbigående).

Immunreaktionens karakter afhænger af mange faktorer

Immunogenicitet kan være påvirket af produktets egenskaber (f.eks. kan proteinets struktur ændre sig ved forkert opbevaring eller transport, eller proteinerne kan danne aggregater), men også af behandlingsmæssige faktorer (f.eks. kan risikoen variere mellem subkutan og intravenøs administration eller mellem kontinuerlig behandling og intervalbehandling) samt patient- eller sygdomsrelaterede faktorer (f.eks. alder, genetik og immunstatus eller samtidige behandlinger).

Skadelig immunogenicitet er ikke sandsynligt efter ændringer af fremstillingen eller efter skift

Mange biologiske lægemidler er bestemt til langsigtet håndtering af kroniske sygdomme. Derfor kan patienten over tid få biologiske lægemidler med små strukturelle forskelle.

Erfaringen viser, at et skadeligt immunrespons er usandsynligt efter en godkendt ændring af fremstillingsprocessen for et biologisk lægemiddel, eftersom studier af sammenlignelighed viser, at batchen fra den nye proces er af samme kvalitet og uden urenheder eller aggregater, der kan udløse immunogenicitet⁸.

Der er heller ingen grund til at forvente immunogenicitet når der skiftes mellem biosimilære lægemidler⁸.

Immunogenicitet overvåges altid efter markedsføring

Biologiske lægemidlers immunogenicitet overvåges altid af de regulerende myndigheder, når lægemidlet er markedsført. Det er særlig vigtigt at få oplysning om sjældne immunreaktioner, der kun kan opdages efter en lang opfølgningsperiode hos et større antal patienter.

Krav til immunogenicitetsdata til godkendelse af et biosimilært lægemiddel

Kliniske studier af immunogenicitet kræves generelt for biologiske lægemidler. For monoklonale antistoffer kræves de altid, fordi det er vanskeligere at forudsige forekomsten af uønsket immunogenicitet, immunresponsens karakteristika, eller de kliniske konsekvenser. Sådanne studier ser på både kortsigtet immunrespons (f.eks. infusionsrelaterede reaktioner) samt langsigtet immunrespons (f.eks. forsinket respons på grund af en tiltagende immunreaktion).

De data om immunogenicitet, der kræves til godkendelse, omfatter forekomst, titer og persistens af antistoffer mod biologiske lægemidler (ADA), neutralisationstest (fordi neutraliserende antistoffer kan reducere lægemidlets virkning), vurdering af de kliniske konsekvenser og foranstaltninger til at håndtere den potentielle risiko for immunogenicitet (f.eks. særlig overvågning af immunrelaterede bivirkninger eller brug af samtidig medicinering for at afbøde infusionsreaktioner).

Generelt vil mængden og typen af data afhænge af en række faktorer, herunder:

- ▶ Det biologiske lægemiddels type og påtænkte brug
- ▶ Produktkarakteristika: Langt de fleste immunogenicitetsstudier fokuserer på, hvordan forskelle på produktniveau kan påvirke et immunrespons. Det omfatter studier af strukturændringer eller mindre variation i proteinerne (mikroheterogenicitet), eller hvordan aggregering af proteiner kan forekomme på grund af komponenter udledt af formuleringen eller emballagen.
- ▶ Tidligere viden om immunogenicitet: For biologiske lægemidler med en lav immunogenicitetsprofil (f.eks. filgrastim) testes patienterne normalt hyppigt for antistoffer ved begyndelsen og afslutningen af det kliniske studie med en kortere opfølgningsperiode og løbende lægemiddelovervågningsforanstaltninger til styring af eventuelle risici. I tilfælde, hvor der er observeret klinisk relevant immunogenrespons (f.eks. epoetiner), testes der hyppigere for immunogenicitet, der er en længere patientopfølgning med en intensiveret klinisk overvågning, og specifikke undersøgelser efter markedsføring kan være påkrævet.

Ekstrapolering

Hvis et biolosimilært lægemiddel har høj grad af lighed med et referencelægemiddel og har sammenlignelig sikkerhed og virkning i én terapeutisk indikation, kan data om sikkerhed og virkning ekstrapoleres til andre indikationer, der er godkendt for referencelægemidlet. Det betyder, at der skal udføres færre kliniske forsøg eller slet ingen forsøg med det biosimilære lægemiddel i visse indikationer. Ekstrapolering af data til andre indikationer er altid baseret på videnskabelige beviser, som er genereret i robuste studier af sammenlignelighed (kvalitet, nonkliniske og kliniske).

Ekstrapolering er et veletableret videnskabeligt princip, som har været anvendt i mange år⁹, f.eks. når fremstillingsprocessen ændres væsentligt for et biologisk lægemiddel med adskillige godkendte indikationer (f.eks. et nyt produktionssted eller udvikling af nye formuleringer). Den potentielle effekt af disse ændringer på det biologiske lægemiddels kliniske effekt vurderes omhyggeligt i forbindelse med sammenlignelighedsstudier (hovedsagelig studier af kvalitet og in vitro-studier). Hvis der er behov for kliniske studier, gennemføres de i én relevant indikation, og på grundlag af alle disse data er det normalt muligt at ekstrapolere til de andre indikationer.

Ekstrapolering er ikke et nyt begreb, men et veletableret videnskabeligt princip, der anvendes rutinemæssigt ved væsentlige ændringer af fremstillingsprocessen for biologiske lægemidler med flere godkendte indikationer.

I de fleste af disse tilfælde, godkender de regulerende myndigheder ændringerne af fremstillingsprocessen baseret på sammenlignelighedsstudier, og kliniske forsøg gentages ikke for alle indikationer.

Kriterier for ekstrapolering

Vigtige hensyn skal tages i betragtning, før en indikation for et biosimilært lægemiddel kan godkendes på grundlag af ekstrapolerede data om sikkerhed og virkning. De omfatter:

Virkningsmekanisme

Det virksomme stofs virkningsmekanisme bør igangsættes af den/de samme receptorer i både den oprindelige og den ekstrapolerede indikation.

Hvis det virksomme stofs virkemåde er kompleks og involverer flere receptorer eller bindingssteder (som det ofte er tilfældet med monoklonale antistoffer), kan det være vanskeligt at fastslå bidraget fra hver receptor eller hvert bindingssted til den enkelte indikation. I sådanne tilfælde er der behov for yderligere (non-kliniske eller kliniske) studier for at påvise, at det biosimilære lægemiddel og referencelægemidlet opfører sig similært i den ekstrapolerede indikation.

Relevant studiepopulation

Omfattende studier skal vise sammenlignelighed (ved hjælp af data om sikkerhed virkning og immunogenicitet), af det biosimilære lægemiddel og referencelægemidlet i en central indikation i en population, hvor der kan konstateres potentielle forskelle i klinisk effekt.

Ekstrapolering mellem kliniske miljøer

Data fra en given indikation (f.eks. reumatoid arthrit) kan måske ikke anvendes direkte, hvad angår sikkerhed eller virkning, på en indikation inden for et andet terapeutisk område, som kan have forskellig virkemåde, dosering eller farmakokinetik (f.eks. onkologi). I dette tilfælde kan der være behov for yderligere studier.

Ekstrapolering af sikkerhedsdata

Sikkerhedsdata kan kun ekstrapoleres, når der er udarbejdet en sammenlignelig sikkerhedsprofil for det biosimilære lægemiddel i én terapeutisk indikation. Hvis der påvises sammenlignelighed på strukturelt, funktionelt, farmakokinetisk og farmakodynamisk niveau, og virkningen er sammenlignelig, kan bivirkninger forårsaget af det biosimilære lægemiddels farmakologiske virkemåde forventes at være de samme og at forekomme med lignende hyppighed.

Ekstrapolering af data om immunogenicitet

Ekstrapolering af data om immunogenicitet sker ikke automatisk, da den altid skal være begrundet. Det skyldes, at immunogenicitet ikke alene bestemmes af produktrelaterede egenskaber.

Faktorer vedrørende patienter (alder, immunstatus), sygdom (komorbiditet, samtidige behandlinger), eller behandlingsrelaterede faktorer (administrationsmetode, eksponeringens længde) skal også tages i betragtning.

De videnskabelige kriterier for ekstrapolering af data om virkning og sikkerhed understøttes af over 10 års erfaring med sikker og effektiv brug af biosimilære lægemidler i EU.

Ekstrapolering støttes også af de regulerende myndigheders omfattende erfaring med rutinemæssig evaluering af ændringer af fremstillingsprocessen for biologiske lægemidler, i de fleste tilfælde uden at der er behov for at gentage kliniske studier for alle indikationer.

Ordinerende læger kan med sindsro anvende biologiske lægemidler (herunder biosimilære lægemidler) i alle de godkendte indikationer, da alle godkendte indikationer for et lægemiddel er baseret på videnskabelige beviser.

Biosimilære lægemidlers sikkerhed

Generelle betragtninger om biosimilære lægemidlers sikkerhed

Siden indførelsen af det første biosimilære lægemiddel i klinisk anvendelse i 2006 er et stigende antal biosimilære lægemidler blevet godkendt og anvendt sikkert i EU.

Bortset fra immunologiske reaktioner kan de fleste bivirkninger (ADR) forudsiges ud fra den farmakologiske virkemåde og forekommer ved både referencelægemidlet og det biosimilære lægemiddel (f.eks. et højt hæmoglobinniveau med epoetiner). Ingen af de over [50 biosimilære lægemidler](#), som er godkendt i EU indtil nu, er blevet tilbagekaldt eller suspenderet på grund af sikkerhed eller virkning.

I løbet af de seneste 10 år har EU's system til overvågning af sikkerheden ikke påvist relevante forskelle i karakteren, graden eller hyppigheden af bivirkninger mellem biosimilære lægemidler og deres referencelægemidler.

Sikkerhedsovervågning af alle biologiske lægemidler, herunder biosimilære lægemidler

En robust lovramme for at styrke patientsikkerheden

EU har en veletableret ordning for overvågning, rapportering, vurdering og forebyggelse af bivirkninger af alle lægemidler, herunder alle biologiske lægemidler. Myndigheder evaluerer kontinuerligt benefit/risk-forholdet for alle lægemidler og træffer de nødvendige regulatoriske foranstaltninger (f.eks. ved at indføre nye advarsler i produktinformationen eller begrænse anvendelsen) for at beskytte den offentlige sundhed.

Samme sikkerhedsovervågning af alle biologiske lægemidler

Overvågningen af biosimilære lægemidlers sikkerhed er underlagt de samme krav som alle biologiske lægemidler¹⁰. Der er ingen specifikke krav kun til biosimilære lægemidler.

Der er altid en plan for risikostyring

Virksomheder, der ansøger om markedsføringstilladelse i EU, skal indsende en risikostyringsplan (RMP) for hvert nyt lægemiddel, herunder biologiske lægemidler. Planen, som er skræddersyet til det enkelte produkt, omfatter en lægemiddelovervågningsplan og foranstaltninger til minimering af risiko for at identificere, karakterisere og minimere et lægemiddels vigtige risici. Risikostyringsplanen for biosimilære lægemidler er baseret på viden om og erfaring med referencelægemidlet.

For alle lægemidler, der er godkendt i EU, kan der, ud over betingelserne for brug i produktinformationen, være behov for yderligere foranstaltninger (f.eks. oplysningsbrochurer, advarselkort til patienter eller optagelse af patienter i registre) for at styre en specifik risiko. Ekstra foranstaltninger for referencelægemidlet (f.eks. undervisningsmateriale) bør også tages i betragtning for det biosimilære lægemiddel.

Sikkerhedsundersøgelser efter markedsføring

Undersøgelser efter markedsføring giver mulighed for overvågning af kendte risici og også for at opdage sjældne bivirkninger, der kun opstår, når et stort antal patienter er blevet behandlet i en lang periode. Derfor kan de regulerende myndigheder på godkendelsestidspunktet pålægge virksomheden at udføre en sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring (PASS). Det forpligter også virksomheden til at registrere undersøgelsen i det offentligt tilgængelige EU PAS-register: http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml.

Kriterierne for at afgøre, om der er behov for en sikkerhedsundersøgelse efter markedsføring, er de samme for alle lægemidler, herunder biosimilære lægemidler og deres referencelægemidler. Hvis der er anmodet om et PASS-studie for et referencelægemiddel, anmodes der normalt også om det for det biosimilære lægemiddel.

Indsamling af spontane bivirkninger og indsendelse af PSUR

Som for alle lægemidler, skal de virksomheder, der markedsfører biosimilære lægemidler, indberette alle formodede bivirkninger og indsende periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR) til de regulerende myndigheder. De regulerende myndigheder gennemgår disse rapporter med hensyn til signaler om formodede utilsigtede virkninger. Hvis der er mistanke om et sådant signal, vurderes det af EMA's videnskabelige udvalg, som vil afgøre, om der skal træffes foranstaltninger.

Supplerende overvågning og sort trekant

Alle nye lægemidler overvåges nøje, efter at de er blevet markedsført. Biologiske lægemidler, der er godkendt efter den 1. januar 2011, er underlagt "supplerende overvågning" og står på en liste over lægemidler underlagt supplerende overvågning. Denne liste omfatter lægemidler, der er godkendt i EU, og som overvåges særligt nøje af de regulerende myndigheder, f.eks. fordi det virksomme stof er nyt på markedet eller der kun er begrænsede data om langsigtet brug. I så fald overvåges de særligt nøje i løbet af det første år efter godkendelsen.

Hvad betyder
den sorte trekant?



Det sorte trekantssymbol viser, at lægemidlet er underlagt supplerende overvågning. Den vises i produktresuméet og indlægssedlen sammen med følgende sætning:

"Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning"

Supplerende overvågning tilskynder sundhedspersoner og patienter til at indberette formodede bivirkninger af nye lægemidler. Det muliggør hurtig identifikation og analyse af information om lægemidlerne for at supplere viden fra de kliniske forsøg. Hvis et biologisk (eller biosimilært) lægemiddel er mærket med en sort trekant, betyder det ikke nødvendigvis, at der er yderligere sikkerhedsproblemer med det.

Overvågning af negative hændelser på langt sigt eller med lang latenstid

Sikkerhedsovervågning af hændelser på langt sigt eller med lang latenstid for biologiske lægemidler følger samme principper som for småmolekylære lægemidler. Det kan dog være vanskeligt at opdage og karakterisere langsigtede bivirkninger af biologiske lægemidler kun på basis af spontan indberetning. Derfor kan yderligere lægemiddelovervågningsaktiviteter (som at føre patientregistre) være påkrævet i visse tilfælde.

Sporbarhed: Betydningen af at identificere biologiske lægemidler ved handelsnavn og batchnummer

Et vigtigt krav til sikkerhedsovervågning af alle biologiske lægemidler er produkt- og batchsporbarhed i klinisk anvendelse og på alle niveauer i forsyningskæden¹⁰. Det dækker tiden fra frigivelse fra fabrikanten og forløbet gennem hele distributionskæden, indtil lægemidlet administreres til patienten.

Som krævet i EU-lovgivningen, har hvert lægemiddel et særnavn (handelsnavn eller mærke) samt det virksomme stofs navn (dvs. det almindelige internationale fællesnavn eller INN, som tildeles af WHO).

Til identifikation og sporing af biologiske lægemidler i EU skal lægemidler have deres eget handelsnavn og batchnummer. Det er særlig vigtigt, når der er mere end ét lægemiddel med samme INN på markedet. Det sikrer, at lægemidlet kan identificeres korrekt, i overensstemmelse med EU-kravene om rapportering af bivirkninger, hvis der opstår bekymringer over den produktspecifikke sikkerhed (eller immunogenicitet).

Sundhedspersoner spiller en afgørende rolle i at skabe forståelse for et lægemiddels sikkerhedsprofil i klinisk anvendelse. Biologiske lægemidler godkendes på grundlag af en acceptabel sikkerhedsprofil, og de bør anvendes som anbefalet i produktresuméet

og indlægssedlen. Hvis der identificeres en formodet bivirkning af et biologisk lægemiddel, bør sundhedspersoner indberette den, med omhyggelig angivelse af lægemidlets handelsnavn og batchnummer. Det er vigtigt, at sundhedspersoner indberetter alle formodede bivirkninger af et biosimilært lægemiddel, selv om reaktionen allerede er nævnt i produktresuméet for referencelægemidlet.

Biologiske lægemidlers handelsnavn, INN og batchnummer står på produktets emballage. Produktresuméet indeholder en tekst, der skal påminde sundhedspersoner om, hvor vigtigt det er at registrere handelsnavn og batchnummer tydeligt i patientjournalen.

Hvordan sundhedspersoner kan bidrage til at forbedre lægemiddelovervågningen for biologiske lægemidler:

- ▶ *Det er vigtigt, at sundhedspersoner på alle niveauer registrerer lægemidlets handelsnavn og batchnummer, herunder ved udlevering og administration.*
- ▶ *Ordinerende læger bør skrive lægemidlets handelsnavn på recepten.*
- ▶ *Sundhedspersoner bør sikre, at handelsnavn og batchnummer indberettes i tilfælde af formodede bivirkninger, i overensstemmelse med lokal praksis og nationale regler.*
- ▶ *I tilfælde hvor produktet udleveres fra et lokalt apotek, oplyses patienten om det biologiske lægemidlets handelsnavn og batchnummer.*
- ▶ *Hvis der for en patient skiftes fra et biologisk lægemiddel til et andet med samme virksomme stof, er det vigtigt at registrere begge lægemidlers handelsnavn og batchnummer.*
- ▶ *Sundhedspersoner bør kontakte deres nationale regulerende myndigheder på lægemiddelområdet for at få rådgivning om, hvordan bivirkninger skal indberettes.*

Data i ordineringsoplysninger samt EMA-vurderingsrapporter for biosimilære lægemidler

Data for ordineringsoplysninger: Produktresumé (SmPC)

EU-produktresuméet indeholder oplysninger og anbefalinger til sundhedspersoner om ordineringsoplysninger af lægemidlet og om, hvordan de skal oplyse patienterne om dets brug.

Afsnit 5.1 (Farmakodynamiske egenskaber) i produktresuméet identificerer et lægemiddel som biosimilært med følgende ordlyd:

[Mærkenavn] er et biosimilært lægemiddel. Du kan finde yderligere oplysninger på Det Europæiske Lægemiddelagentur's hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

I EU er produktresuméet for et biosimilært lægemiddel bragt i overensstemmelse med produktresuméet for referencelægemidlet. I produktresuméet for det biosimilære lægemiddel nævnes navnet på det virksomme stof (INN) og ikke referencelægemidlets handelsnavn. Nærmere oplysninger om studierne med det biosimilære lægemiddel samt referencelægemidlets handelsnavn kan findes i EMA's vurderingsrapport på EMA's hjemmeside.

Et biosimilært lægemiddel kan godkendes for nogle af eller alle de godkendte indikationer af referencelægemidlet, idet en virksomhed kan vælge ikke at ansøge om alle referencelægemidlets indikationer. Sundhedspersoner bør sikre, at det biosimilære lægemiddel er godkendt til den påtænkte indikation.

Når en virksomhed ikke ansøger om alle referencelægemidlets indikationer, medtages oplysninger om virkning for de yderligere indikationer ikke i produktresuméet for det biosimilære lægemiddel, men sikkerhedsoplysningerne medtages.

Data om biosimilaritet: Offentliggjort i vurderingsrapporten

For hvert lægemiddel, der godkendes via EMA, herunder biosimilære lægemidler, offentliggør EMA en samling dokumenter, der kaldes den europæiske offentlige vurderingsrapport ("EPAR"). Ud over EU's produktinformation (produktresumé, etikettering og indlægsseddel) indeholder EPAR-dokumenterne vurderingsrapporter vedrørende den videnskabelige evaluering af lægemidlet på tidspunktet for godkendelse og i tilfælde af væsentlige ændringer (f.eks. hvis en ny indikation tilføjes).

Nærmere oplysninger om udviklingen af hvert enkelt biosimilært lægemiddel og om studierne af sammenlignelighed for at påvise biosimilaritet findes i lægemidlets vurderingsrapport. Den omfatter oplysninger om analytisk og funktionel sammenlignelighed, farmakokinetik, klinisk sammenlignelighed og immunogenicitet. Om nødvendigt indeholder vurderingsrapporten også den videnskabelige begrundelse for ekstrapolering af data.

[Over 50 biosimilære lægemidler var godkendt](#) via EMA til anvendelse i EU pr. april 2017. Vurderingsrapporterne for disse kan findes på EMA's websted på startside for hvert lægemiddel, under fanen "assessment history".



Konsekvenserne af, at biosimilære lægemidler er tilgængelige

Når markedsbeskyttelsesperioden for referencelægemidlet (normalt 10 år) udløber, kan virksomheder markedsføre godkendte biosimilære lægemidler. Generelt forventes det, at biosimilære lægemidler markedsføres til en lavere pris end deres referencelægemidler. De kan derfor forventes at medføre lavere omkostninger for sundhedssystemerne i EU. Det skyldes til dels et skræddersyet udviklingsprogram baseret på den videnskabelige viden, der er opnået med referencelægemidlet, så unødvendig gentagelse af non-kliniske og kliniske studier undgås. Det kan også skyldes øget konkurrence på markedet.

Erfaringen fra de sidste 10 år¹¹ viser, at konkurrence inden for biosimilære lægemidler kan give fordele for EU's sundhedssystemer, da flere behandlingsmuligheder forventes at forbedre patienternes adgang til biologiske lægemidler med dokumenteret farmaceutisk kvalitet.

Indbyrdes udskiftelighed, skift og substitution: EMA og medlemsstaternes ansvar

Definitioner

I forbindelse med biosimilære lægemidler og referencelægemidler er det vigtigt, at sundhedspersoner får kendskab til terminologien vedrørende indbyrdes udskiftelighed/interchangability og substitution i EU.

Udskiftelighed betyder muligheden for at udskifte et lægemiddel med et andet lægemiddel, som forventes at have samme kliniske effekt. Det kan indebære at udskifte et referenceprodukt med et biosimilært lægemiddel (eller omvendt), eller at udskifte et biosimilært lægemiddel med et andet biosimilært lægemiddel. Udskiftningen kan ske ved:

- ▶ **Skift**, hvor den ordinerende læge beslutter at skifte fra et lægemiddel til et andet lægemiddel med samme terapeutiske formål.
- ▶ **Substitution** (automatisk), dvs. at udlevere et lægemiddel i stedet for en andet tilsvarende og udskifteligt lægemiddel på apoteksniveau uden at konsultere den ordinerende læge.

EMA og medlemsstaternes ansvar

Når EMA udfører den videnskabelige gennemgang af et biosimilært lægemiddel, omfatter evalueringerne ikke anbefalinger om, hvorvidt det biosimilære lægemiddel er indbyrdes udskifteligt med referencelægemidlet, og dermed hvorvidt referencelægemidlet kan ombyttes eller substitueres med det biosimilære lægemiddel.

Beslutningen om at tillade indbyrdes udskiftning og substitution mellem det biologiske referencelægemiddel og det biosimilære lægemiddel træffes på nationalt plan. Oplysninger om den videnskabelige evaluering, der udføres af EMA's videnskabelige udvalg, findes på EMA's websted og kan danne grundlag for beslutninger.

I EU hører ordineringspraksis og rådgivning til ordinerende læger ind under medlemsstaternes ansvarsområde, da de har de nødvendige lovrammer og udsteder regler, retningslinjer og rådgivning inden for deres kompetenceområder. Som for alle lægemidler bør sundhedspersoner vælge omhyggeligt, når de ordinerer, under hensyntagen til patientens sygdomshistorie.

For spørgsmål om ordineringspraksis eller praksis for indbyrdes udskiftelighed findes der oplysninger hos den nationale kompetente myndighed i den relevante medlemsstat (se listen på [EMA's websted](#)).

Enhver beslutning om skift bør træffes af den ordinerende læge i samråd med patienten under hensyntagen til det pågældende lands eventuelle politikker om ordinerer og anvendelse af biologiske lægemidler.



Kommunikation med patienter om biosimilære lægemidler

Hvis patienterne spørger om, hvorvidt et bestemt biologisk lægemiddel er biosimilært, kan sundhedspersonerne finde disse oplysninger i afsnit 5.1 i produktresuméet. Indlægssedlen, som indeholder vigtige anbefalinger til patienterne om korrekt brug af lægemidlet, oplyser ikke om biosimilaritet, da dette kun vedrører lægemidlets udviklingsforløb og ikke dets anvendelse.

Hvis patienter, som får biosimilære lægemidler i et klinisk miljø (f.eks. på et hospital), ønsker oplysninger om deres biosimilære lægemiddel, kan de anmode sundhedspersonalet om indlægssedlen. De kan også hente den på [EMA's hjemmeside](#).

Patienter, som har spørgsmål om, hvad et biosimilært lægemiddel er, og hvordan dets sikkerhed og virkning sikres, kan slå op i et spørgsmål og svar-dokument¹² i patientvenligt sprog på [Europa-Kommissionens hjemmeside](#).

Når et nyt lægemiddel godkendes af EMA, offentliggør EMA også et resumé til offentligheden, som forklarer, hvorfor lægemidlet godkendes i EU. Resumeerne ("EPAR-sammendrag") findes på hvert enkelt lægemiddels forside på EMA's websted i form af spørgsmål og svar-dokumenter på alle officielle EU-sprog. EPAR-sammendrag for biosimilære lægemidler kan findes ved at søge på lægemidlets navn på EMA's websted. Alternativt findes en liste, der løbende opdateres, for alle biosimilære lægemidler på [EMA's websted](#).

Flere nationale regulerende myndigheder giver også oplysninger om biosimilære lægemidler på deres eget sprog.

EU's bidrag til regulering af biosimilære lægemidler i verden



EU's regulering af biosimilære lægemidler har været forbillede for udvikling af biosimilære lægemidler globalt ved at fastlægge de centrale principper, der ligger til grund for udvikling af biosimilære lægemidler i andre vel regulerede områder i verden.

I USA er kravene til FDA-godkendelse af biosimilære lægemidler baseret på den samme videnskabelige tankegang som i EU, selv om de specifikke datakrav kan variere mellem de to regioner på grund af forskellige lovrammer. Andre regulerende myndigheder, f.eks. TGA i Australien, anvender direkte principperne i EU-lovgivningen for udvikling og godkendelse af biosimilære lægemidler.

Verdenssundhedsorganisationen (WHO) har udviklet sine egne retningslinjer for biosimilære lægemidler ("similære bioterapeutiske produkter" eller SBP'er) og biosimilære monoklonale antistoffer som retningslinjer til regulatoriske myndigheder i hele verden. WHO's retningslinjer indeholder mange af de videnskabelige principper, som anvendes af EMA og dets videnskabelige udvalg i EU's retningslinjer, da EU-eksperter har været tæt involveret i udarbejdelsen af WHO's retningslinjer.

EMA deler fortsat sine omfattende erfaringer med biosimilære lægemidler i EU med andre regulatoriske myndigheder rundt om i verden og deltager i en række internationale fora som f.eks. International Pharmaceutical Regulators Forum.

Referencer

1. Det Europæiske Lægemiddelagentur: Similar biological medicinal products (overarching guideline). CHMP/437/04 Rev. 1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf. Sidst tilgået den 6. marts 2017.

2. Det Europæiske Lægemiddelagentur: Similar biological medicinal products containing biotechnology- derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev. 1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf. Sidst tilgået den 6. marts 2017.

3. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, m.fl. Biosimilars: what clinicians should know. Blood 2012;120(26):5111-7.

4. Det Europæiske Lægemiddelagentur: ICH Q5E Biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process: comparability of biotechnological/biological products. CPMP/ICH/5721/03. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002805.pdf. Sidst tilgået den 6. marts 2017.

5. Det Europæiske Lægemiddelagentur: Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/ BMWP/101695/2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003935.pdf. Sidst tilgået den 6. marts 2017.

6. Det Europæiske Lægemiddelagentur: Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf. Sidst tilgået den 6. marts 2017.

7. Det Europæiske Lægemiddelagentur: Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in-vivo clinical use. EMA/CHMP/BMWP/86289/2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf. Sidst tilgået den 6. marts 2017.

8. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, m.fl. Interchangeability of biosimilars: a European perspective. BioDrugs 2017;31:83-91.

9. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, m.fl. Biosimilars: the science of extrapolation. Blood 2014;124(22):3191-6.

10. Det Europæiske Lægemiddelagentur: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products. EMA/168402/2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.pdf. Sidst tilgået den 14. marts 2017.

11. IMS Health, The impact of biosimilar competition, juni 2016. http://ec.europa.eu/growth/content/impact-biosimilar-competition-price-volume-and-market-share-updated-version-2016-0_en. Sidst tilgået den 10. april 2017.

12. Europa-Kommissionen: What I need to know about biosimilar medicines. Information for patients. 2016. http://ec.europa.eu/growth/content/commission-publishes-qa-biosimilar-medicines-patients-0_en. Sidst tilgået den 6. marts 2017.

Forkortelser

ADA	Anti-drug-antistof
ADR	Bivirkning
BMWP	Arbejdsgruppen om biosimilære lægemidler (EMA's arbejdsgruppe af EU-eksperter om biosimilære lægemidler)
CHMP	Udvalget for Lægemidler til Mennesker (EMA's videnskabelige udvalg af EU-eksperter, som vurderer og anbefaler godkendelse til markedsføringstilladelse)
DNA	Deoxyribonukleinsyre
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur
EPAR	Europæisk offentlig vurderingsrapport
EU-PAS-register	Register over EU's undersøgelser efter tilladelse til markedsføring
FDA	Food and Drug Administration (den amerikanske regulerende myndighed for lægemidler)
GMP	God produktionspraksis
INN	Internationalt fællesnavn
PASS	Sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring
PD	Farmakodynamik/-dynamisk
PK	Farmakokinetik/-kinetisk
PRAC	Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (EMA's videnskabelige udvalg af EU-eksperter om lægemiddelsikkerhed)
PSUR	Periodisk, opdateret sikkerhedsindberetning
RMP	Risikostyringsplan
SBP	Similære bioterapeutiske produkter (WHO's betegnelse for biosimilære lægemidler)
SmPC	Produktresumé (ordineringsoplysninger i EU)
TGA	Therapeutic Goods Administration (Australiens regulerende myndighed for lægemidler)
WHO	Verdenssundhedsorganisationen

Anti-drug-antistof	Antistoffer, der produceres af kroppens immunsystem, mod et virksomt stof (navnlig et stort molekyle, f.eks. et protein). ADA mod et lægemiddel kan resultere i tab af virkning eller immunologiske reaktioner.
Bioækvivalens	Når to lægemidler frigiver det samme virksomme stof i kroppen med samme hastighed og i samme omfang på lignende betingelser.
Biosimilaritet	Påvisning af stor lighed med et biologisk referencelægemiddel med hensyn til kemisk struktur og biologisk aktivitet, virkning, sikkerhed og immunogenicitetsprofil, hovedsagelig på grundlag af omfattende studier af sammenlignelighed.
Bioteknologi	Teknologi, som benytter biologiske systemer, levende organismer eller komponenter fra levende organismer (f.eks. gener eller enzymer) til fremstilling af et specifikt produkt. Et bioteknologisk fremstillet lægemiddel er ofte fremstillet ved at indsætte et gen i celler, så de kan producere det ønskede protein.
Bivirkning	En uønsket medicinsk hændelse efter anvendelsen af et lægemiddel. Formodede bivirkninger er dem, der er indberettet til myndighederne, men som ikke nødvendigvis er forårsaget af lægemidlet.
Centraliseret procedure	Godkendelsesproces for lægemidler, som omfatter én enkelt ansøgning, én enkelt evaluering og for godkendte ansøgninger én enkelt tilladelse, der gælder i hele EU. Den er obligatorisk for visse typer lægemidler, herunder alle bioteknologisk fremstillede lægemidler og lægemidler til bestemte sygdomme såsom kræft, neurodegenerative sygdomme og autoimmune sygdomme.
Ekstrapolering	Udbredelse af virknings- og sikkerhedsdata fra en terapeutisk indikation, for hvilken det biosimilære lægemiddel er blevet klinisk testet, til en anden terapeutisk indikation godkendt for referencelægemidlet.
Farmakodynamiske studier	Studier af de biokemiske og fysiologiske effekter af et lægemiddel i kroppen, herunder virkningsmekanisme.
Farmakokinetiske studier	Studier af, hvordan et lægemiddel behandles i kroppen, herunder dets optagelse, fordeling, biotransformation og udskillelse.
Glykosylering	Modifikation af et protein efter fremstilling, som indebærer tilsætning af kulhydratgrupper (sukkergrupper). Den biologiske aktivitet kan ændre sig, afhængigt af mængden og typen af tilsatte sukkergrupper.
Indbyrdes udskiftelighed	Henviser til muligheden for at udskifte et lægemiddel med et andet lægemiddel, som forventes at have samme kliniske effekt.

* Definitionerne i dette dokument og i ordlisten er beskrivelser, ikke lovgivningsmæssige definitioner.

INN	Internationalt fællesnavn, som er et unikt navn, der identificerer virksomme stoffer. Listen over INN-navne, som er internationalt anerkendte og offentlig ejendom, føres af WHO.
Lægemiddelovervågning	Aktiviteter med henblik på at opdage og vurdere bivirkninger og andre effekter af lægemidler i brug.
Mikroheterogenitet	Mindre molekylær variation blandt biologiske stoffer som følge af naturlig biologisk variation og små ændringer af produktionsmetoderne.
Periodisk, opdateret sikkerhedsindberetning	En rapport, som en virksomhed, der markedsfører lægemidler i EU, periodisk skal indsende til de regulerende myndigheder (f.eks. halvårligt), og som omfatter nye indberetninger af formodede bivirkninger.
Posttranslationel modifikation	Modifikation af et protein efter fremstilling, som indebærer tilføjelse af molekyler eller grupper, f.eks. fosfater eller kulhydrater (sukkergrupper).
Referencelægemiddel	Et biologisk lægemiddel, som er godkendt i EU, og som er valgt af en virksomhed, der udvikler et biosimilært lægemiddel, som reference i head-to-head-sammenligningen af kvalitet, sikkerhed og virkning.
Rekombinant DNA-teknologi	Teknologi, der indebærer kombination af DNA-sekvenser, som ikke forekommer naturligt, f.eks. indsættelse af et gen til fremstilling af terapeutiske proteiner.
Sammenlignelighed	Head-to-head-sammenligning af et biosimilært lægemiddel med dets referencelægemiddel for at udelukke væsentlige forskelle mellem dem med hensyn til struktur og funktion. Dette videnskabelige princip anvendes rutinemæssigt, når fremstillingsprocessen ændres for lægemidler, der fremstilles med bioteknologi, for at sikre, at ændringen ikke påvirker sikkerhed og virkning.
Skift	Når den ordinerende læge beslutter at skifte fra et lægemiddel til et andet lægemiddel med samme terapeutiske formål.
Specifikationer	Grænseværdier for vigtige kvalitetsstandarder, som et virksomt stof eller et færdigt lægemiddel skal opfylde.
Substitution	Udlevering af et lægemiddel i stedet for et andet tilsvarende og indbyrdes udskifteligt lægemiddel på apoteket uden at konsultere den ordinerende læge.



European Medicines Agency

Domenico Scarlattilaan 6
1083 HS Amsterdam
The Netherlands

Address for visits and deliveries:
Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Tlf. +31 (0)88 781 6000

Send et spørgsmål www.ema.europa.eu/contact

www.ema.europa.eu