



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Europeiska  
kommissionen

# Biosimilarer i EU

## Vägledning för vårdpersonal

---

Utarbetad gemensamt av Europeiska läkemedelsmyndigheten och  
Europeiska kommissionen





# Innehållsförteckning

<b>Förord</b>	<b>2</b>
<b>Sammanfattning</b>	<b>3</b>
<b>Biologiska läkemedel: översikt</b>	<b>5</b>
Egenskaper hos biologiska läkemedel	5
<b>Biosimilarer: definition och egenskaper</b>	<b>8</b>
<b>Varför biosimilarer inte betraktas som generiska läkemedel</b>	<b>10</b>
<b>Utveckling och godkännande av biosimilarer i EU</b>	<b>12</b>
Ett robust regelverk för biosimilarer	12
Registrering av biosimilarer i EU	12
Krav för godkännande: ett skräddarsytt vetenskapligt paket	12
Immunogenicitet	20
Extrapolering	22
<b>Biosimilarers säkerhet</b>	<b>24</b>
Allmänna säkerhetsaspekter för biosimilarer	24
Säkerhetsövervakning för alla biologiska läkemedel, inklusive biosimilarer	24
Spårbarhet: vikten av att identifiera biologiska läkemedel utifrån läkemedelsnamn och batchnummer	25
Hur hälso- och sjukvårdspersonal kan bidra till att förbättra säkerhetsövervakningen för biologiska läkemedel	26
<b>Uppgifter som ingår i förskrivningsinformationen och EMA:s utredningsrapporter för biosimilarer</b>	<b>27</b>
Information för förskrivare: produktresumén	27
Biosimilaritetsdata: publiceras i utredningsrapporten	27
<b>Konsekvenser av tillgången till biosimilarer</b>	<b>28</b>
<b>Utbyte, switchar och generiskt utbyte på apotek: EMA:s och medlemsstaternas ansvar</b>	<b>29</b>
Definitions	29
EMA:s och medlemsstaternas ansvar	29
<b>Kommunikation med patienter om biosimilarer</b>	<b>30</b>
<b>EU:s bidrag till lagstiftning om biosimilarer i världen</b>	<b>31</b>
<b>Litteraturhänvisningar</b>	<b>32</b>
<b>Förkortningar</b>	<b>33</b>
<b>Ordlista</b>	<b>34</b>



## Förord

*av professor Guido Rasi, EMA:s  
verkställande direktör*

Biologiska läkemedel, ofta tillverkade med hjälp av den allra senaste biotekniken, har förvandlat framtidsutsikterna för patienter med många kroniska och ofta funktionsnedsättande sjukdomstillstånd. Ett allt större antal biologiska läkemedel är "biosimilarer" – läkemedel som ur alla väsentliga aspekter är likvärdiga med biologiska läkemedel som redan är godkända.

EU har varit banbrytande i fråga om lagstiftning kring biosimilarer genom att inrätta ett regelverk för deras godkännande och genom att forma utvecklingen av biosimilarer globalt. Sedan EU godkände den första biosimilaren år 2006 har hälso- och sjukvårdspersonal fått mer och mer erfarenhet av att använda biosimilarer. I dag är biosimilarer en integrerad del av de effektiva behandlingar med biologiska läkemedel som finns tillgängliga i EU och som stöds av lämpliga skyddsåtgärder för att säkerställa patientsäkerheten.

Eftersom hälso- och sjukvårdspersonal befinner sig i främsta ledet i vården av patienter är det viktigt att de har tillgång till tillförlitlig information om dessa läkemedel: vad de är och vilka vetenskapliga principer som stöder klinisk utveckling, godkännande och säkerhetsövervakning. Denna vägledning har därför utarbetats med det viktiga målet att ge hälso- och sjukvårdspersonal referensmaterial om såväl den vetenskapliga bakgrunden som regelverket kring användning av biosimilarer.



## Samarbetspartners

Denna vägledning har utarbetats av Europeiska läkemedelsmyndigheten i samarbete med Europeiska kommissionen och vetenskapliga experter från EU:s medlemsstater.

Organisationer för hälso- och sjukvårdspersonal i EU har tillfrågats om behovet av information och återkoppling under utarbetandet av detta dokument.

# Sammanfattning

- ▶ Sedan godkännandet av den första biosimilaren år 2006 har EU banat väg för lagstiftningen kring dessa läkemedel. Under de senaste tio åren har EU godkänt det största antalet biosimilarer i hela världen och byggt upp en gedigen erfarenhet kring deras användning och säkerhet.
- ▶ Erfarenhet från **över tio års klinisk erfarenhet** visar att biosimilarer som godkänts av EMA kan användas lika **säkert och effektivt** som andra **biologiska läkemedel** för alla indikationer de godkänts för.
- ▶ En biosimilar är ett biologiskt läkemedel som är mycket likt ett annat biologiskt läkemedel som redan har godkänts i EU (det så kallade referensläkemedlet).
- ▶ Eftersom biosimilarer är tillverkade i levande organismer kan små skillnader förekomma mellan en biosimilar och referensläkemedlet. Dessa små skillnader är inte kliniskt betydelsefulla, dvs. **inga skillnader förväntas i fråga om säkerhet och effekt**. Naturliga variationer förekommer hos alla biologiska läkemedel och stränga kontroller finns alltid på plats för att säkerställa att de inte påverkar det sätt på vilket läkemedlet verkar eller dess säkerhet.
- ▶ Biosimilarer godkänns enligt **samma normer för farmaceutisk kvalitet, säkerhet och effekt** som gäller för alla biologiska läkemedel inom EU.
- ▶ Syftet med utvecklingen av biosimilarer är att påvisa jämförbarhet – **hög grad av likhet i fråga om kemisk struktur, biologisk aktivitet och effekt, säkerhet och immunogenicitet**.
- ▶ Genom att påvisa jämförbarhet kan man för en biosimilar förlita sig på erfarenheterna av säkerhet och effekt från referensläkemedlet. Därigenom kan onödig upprepning av kliniska prövningar som redan utförts med referensläkemedlet undvikas.
- ▶ Påvisandet av jämförbarhet bygger på omfattande jämförbarhetsstudier med referensläkemedlet.
- ▶ Om en biosimilar uppvisar en hög grad av likhet med referensläkemedlet och dess säkerhet och effekt är jämförbar för en indikation, kan säkerhets- och effektdata extrapoleras till andra indikationer som är godkända för referensläkemedlet. **Extrapoleringen måste stödjas av alla de vetenskapliga belägg** som genererats i jämförbarhetsstudier (kvalitets-, prekliniska och kliniska studier).
- ▶ Extrapolering är inte ett nytt koncept, utan en väletablerad vetenskaplig princip som används rutinmässigt när biologiska läkemedel som är godkända för flera indikationer genomgår större förändringar i tillverkningsprocessen (t.ex. introduktion av en ny sammansättning). I de flesta av dessa fall upprepas inte de kliniska prövningarna för alla indikationer, och förändringarna godkänns baserat på jämförande kvalitets- och *in vitro*-studier.
- ▶ Alla indikationer för biologiska läkemedel (inklusive biosimilarer) har beviljats på grundval av solida vetenskapliga belägg.

- ▶ Säkerhetsövervakningen för biosimilarer sker genom samma åtgärder och på samma sätt som för alla andra läkemedel. Biosimilarer skiljer sig från andra läkemedel vad gäller sättet de utvecklats på, men det finns inga särskilda säkerhetskrav som är tillämpliga endast för biosimilarer.
- ▶ Under de senaste tio åren har EU:s system för övervakning av säkerhetsfrågor **inte identifierat några relevanta skillnader i arten, allvarlighetsgraden eller frekvensen av biverkningar** mellan biosimilarer och referensläkemedel.
- ▶ Konkurrenten från biosimilarer kan innebära fördelar för hälso- och sjukvårdssystemen i EU, eftersom den kan förväntas öka patienternas tillgång till säkra och effektiva biologiska läkemedel med bevisad kvalitet.
- ▶ EMA reglerar inte utbyten, switchar eller generiskt utbyte på apotek mellan ett referensläkemedel och dess biosimilar. Detta ansvar ligger hos EU:s medlemsstater.



# Biologiska läkemedel: översikt

Biologiska läkemedel innehåller aktiva substanser från en biologisk källa, t.ex. levande celler eller organismer. Biologiska läkemedel är väletablerade i klinisk praxis, och i många fall oundgängliga i behandlingen av allvarliga och kroniska sjukdomar som exempelvis diabetes, autoimmuna sjukdomar och cancer.

## Egenskaper hos biologiska läkemedel

De flesta biologiska läkemedel som är i kliniskt bruk i dag innehåller aktiva substanser som består av proteiner. Dessa kan variera i storlek och strukturell komplexitet, från relativt enkla proteiner som insulin eller tillväxthormon till mer komplexa, som exempelvis koaguleringsfaktorer eller monoklonala antikroppar (se figur 1).

### Strikt reglerad tillverkning

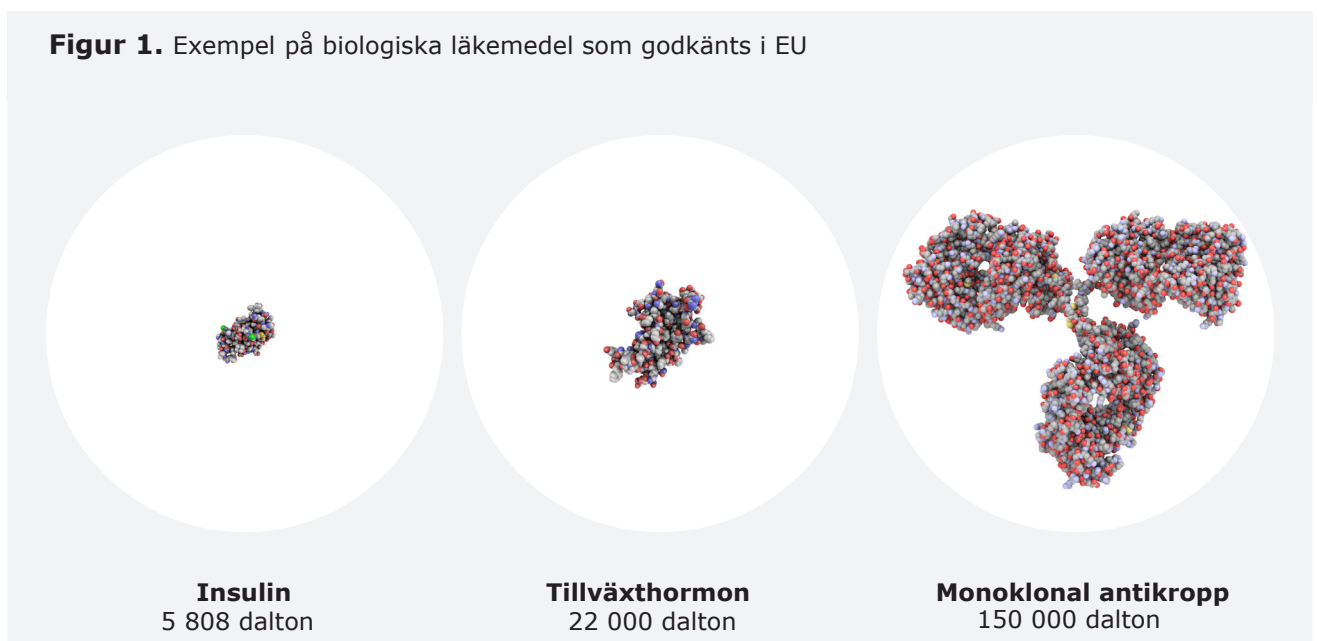
Tillverkning av biologiska läkemedel tenderar att vara mer komplex än tillverkning av kemiskt framställda molekyler. De flesta biologiska läkemedel tillverkas med hjälp av bioteknik, ofta med avancerade cellsystem och rekombinant DNA-teknik.

EU:s lagstiftning innehåller strikta krav för tillverkning av alla läkemedel:

- ▶ Tillverkare inom EU måste inneha ett tillverkningstillstånd och är skyldiga enligt lag att följa god tillverkningssed, gemensamt fastställda normer för att erhålla läkemedel med bevisad farmaceutisk kvalitet.
- ▶ De nationella tillsynsmyndigheterna i EU inspekterar produktionsanläggningarna regelbundet för att kontrollera att föreskrifterna om god tillverkningssed efterlevs.
- ▶ Om en del av tillverkningsprocessen äger rum utanför EU är tillverkarna, importörerna och distributörerna inom EU skyldiga att följa samma strikta krav och kontrolleras även de regelbundet.

När det gäller biologiska läkemedel har vissa krav beträffande god tillverkningssed anpassats för att ta hänsyn till deras särskilda karaktär (t.ex. användning av lämplig aseptisk teknik, kylning och andra lagringsförhållanden, stabilitet, transport osv.).

**Figur 1.** Exempel på biologiska läkemedel som godkänts i EU



## Stora molekylstrukturer

Jämfört med små kemiska substanser består biologiska läkemedel av stora och ofta komplexa molekylära strukturer. Avancerade analysmetoder (t.ex. peptidanalys (peptide mapping), masspektrometri och cellbaserade analysmetoder) används för att studera deras fysikalisk-kemiska och funktionella egenskaper, t.ex. molekylstruktur, proteinmodifieringar och biologisk aktivitet.

## Naturlig variation

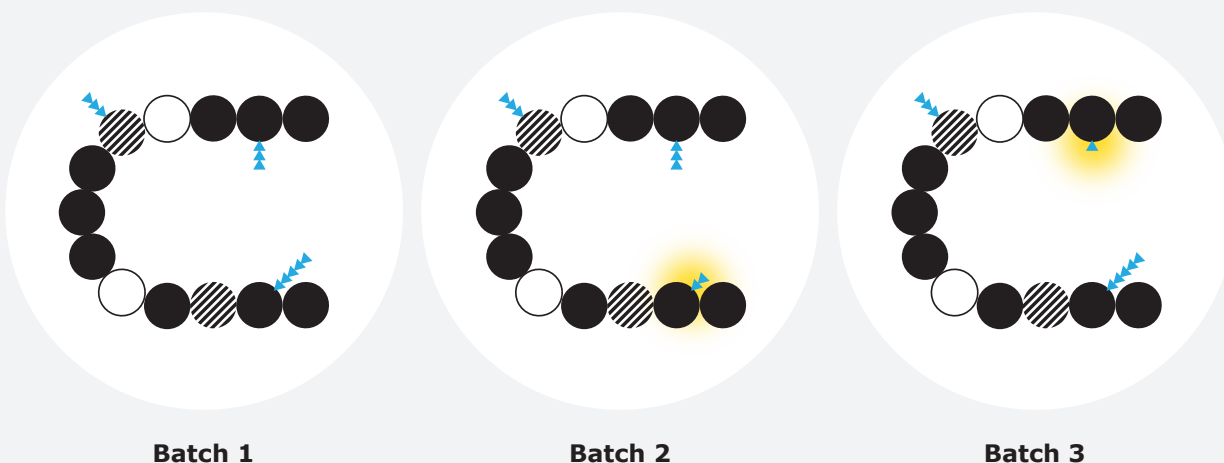
Biologiska läkemedel tillverkas av levande organismer som har en naturlig variation. Den aktiva substansen i det biologiska läkemedlet kan därför ha en viss grad av naturlig variation

(mikroheterogenitet). Denna variation måste falla inom ett godkänt intervall för att en konsekvent säkerhet och effekt ska kunna uppnås. Detta görs genom att justera tillverkningsprocessen för att säkerställa att den aktiva substansen uppfyller den önskade specifikationen.

Naturlig variation kan förekomma inom eller mellan batcher (tillverkningssatser) av samma biologiska läkemedel (se figur 2), särskilt om tillverkningsprocessen ändras under läkemedlets kommersiella livslängd (t.ex. på grund av en ökning av produktionskapaciteten). Strikta kontroller tillämpas alltid för att säkerställa att batcherna trots detta är enhetliga och att skillnaderna inte påverkar säkerheten eller effekten. I praktiken är variationerna (inom en batch eller mellan olika batcher) mycket små när tillverkningsprocessen är oförändrad.

**Figur 2.** Exempel på variationer mellan olika batcher av ett biologiskt läkemedel

Olika batcher av samma biologiska läkemedel kan uppvisa en liten variationsgrad (gul skugga) inom det godkända intervallet, till exempel när det gäller glykosylering (sockermolekyler bundna till proteinet, som illustreras av de små blå triangelarna). Aminosyrasekvensen (illustrerad av cirkelarna) och proteinets biologiska aktivitet är densamma för alla batcher, även när dessa små skillnader i sockerkedjorna förekommer.





### **Strikt kontroll av kvaliteten hos biologiska läkemedel**

Kvaliteten hos alla läkemedel (biologiska och icke-biologiska) som är godkända inom EU är strikt kontrollerad. När det gäller biologiska läkemedel innefattar detta studier av deras specifika fysikalisk-kemiska egenskaper, biologiska aktivitet, renhet, sterilitet och stabilitet för att säkerställa att alla tillämpliga normer uppfylls innan batcher släpps ut på marknaden.

*Naturliga variationer förekommer hos alla biologiska läkemedel, och strikta kontroller under tillverkningen säkerställer att de inte påverkar läkemedlets effekt eller dess säkerhet.*

### **Potentiell immunogenicitet**

Immunsystemet har förmågan att känna igen främmande proteiner och reagera mot dem. Biologiska läkemedel orsakar vanligtvis inget eller endast ett begränsat immunsvär (t.ex. att antikroppar uppstår tillfälligt). Biverkningar kopplade till immunsystemet (t.ex. infusionsrelaterade reaktioner eller reaktioner i injektionsområdet) är i normala fall inte allvarliga. I sällsynta fall kan dock immunreaktioner mot biologiska läkemedel vara allvarliga och livshotande.

Dessutom kan antikroppar riktade mot det biologiska läkemedlet neutralisera läkemedlets aktivitet och reducera dess effekt. Potentiell immunogenicitet måste därför alltid utvärderas för alla biologiska läkemedel.

# Biosimilarer: definition och egenskaper

En biosimilar är ett biologiskt läkemedel som är mycket likt ett annat biologiskt läkemedel som redan godkänts för marknadsföring inom EU (det så kallade referensläkemedlet).<sup>1, 2</sup> Godkända biosimilarer får marknadsföras så snart marknadsskyddet för referensläkemedlet löpt ut (efter tio år).

Eftersom biosimilarer är biologiska läkemedel är alla riktlinjer för biologiska läkemedel tillämpliga även för biosimilarer.

På grund av naturliga variationer och eftersom tillverkningsprocessen är unik för varje tillverkare, kan vissa små skillnader förekomma mellan biosimilaren och dess referensläkemedel (se tabell 1 och figur 3). Strikta kontroller finns alltid på plats under tillverkningen för att säkerställa att dessa små skillnader inte påverkar läkemedlets effekt eller säkerhet. Dessa skillnader saknar därför klinisk relevans.

**Tabell 1.** Egenskaper som utmärker biosimilarer

<b>Likvärdigt med referensläkemedlet</b>	Biosimilaren har fysikaliska, kemiska och biologiska egenskaper som är jämförbara med referensläkemedlets. Små skillnader i förhållande till referensläkemedlet kan förekomma – skillnader som inte är betydelsefulla vad gäller läkemedlets säkerhet och effekt.
<b>Inga kliniskt betydelsefulla skillnader i förhållande till referensläkemedlet</b>	Inga skillnader förväntas när det gäller kliniska resultat. Kliniska studier som ligger till grund för godkännandet av en biosimilar bekräftar att eventuella skillnader inte påverkar läkemedlets säkerhet och effekt.
<b>Naturliga variationer hos biosimilaren hålls inom strikta gränser</b>	Små variationer är endast tillåtna om det finns vetenskapliga belägg som visar att de inte påverkar biosimilarens säkerhet och effekt. Den tillåtna variationen för en biosimilar är densamma som mellan olika batcher av referensläkemedlet. En robust tillverkningsprocess säkerställer att alla batcher av läkemedlet håller bevisad hög kvalitet.
<b>Samma strikta normer för kvalitet, säkerhet och effekt</b>	Biosimilarer godkänns enligt samma strikta normer för kvalitet, säkerhet och effekt som gäller för alla andra läkemedel.

Om den aktiva substansen är ett protein måste både biosimilaren och referensläkemedlet innehålla samma protein (dvs. samma aminosyrasekvens) och samma "3D-struktur" (proteinveckning). Aminosyrasekvensen och proteinveckningen är de viktigaste faktorerna som påverkar den biologiska aktiviteten, och dessa måste därför vara desamma för biosimilaren och referensläkemedlet.

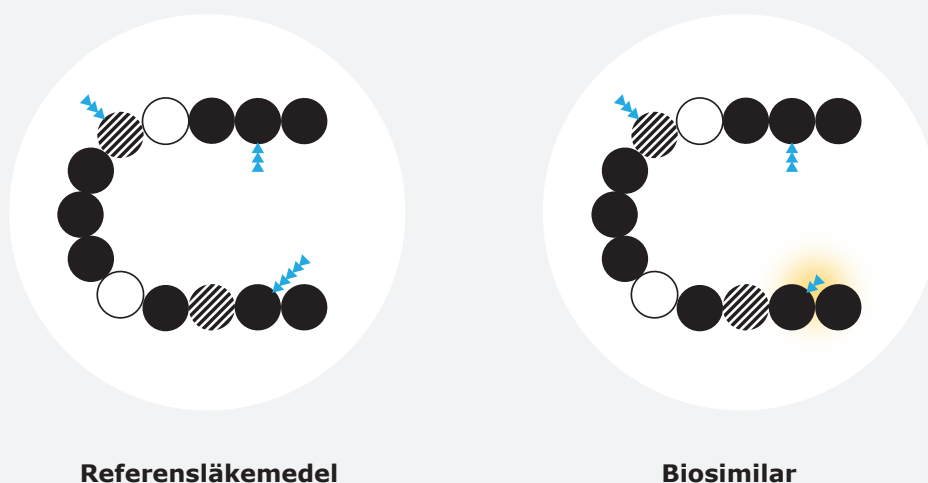
När det gäller de färdiga läkemedlen måste både biosimilaren och referensläkemedlet ha samma dosering och administreringsväg. Vissa skillnader kan tillåtas om de inte har någon inverkan på

säkerhet och effekt, exempelvis skillnader i läkemedlets sammansättning (t.ex. hjälpämnen), beredningsform (t.ex. pulver för framställning av injektionsvätska i stället för färdig injektionsvätska) eller medicintekniska hjälpmedel (t.ex. typ av injektionspenna).

Hittills har de allra flesta biosimilarer som godkänts inom EU aktiva substanser som består av proteiner. Tabell 2 visar en förteckning över olika typer av biologiska läkemedel för vilka biosimilarer har godkänts inom EU.

**Figur 3.** Exempel på variation mellan en biosimilar och referensläkemedlet

Skillnaden (gul skugga) mellan en biosimilar och referensläkemedlet är jämförbar med den som kan förekomma mellan olika batcher av samma biologiska läkemedel (se figur 2). Mindre variationer i t.ex. glykosylering (illustreras de av små blå trianglarna) kan accepteras, medan proteinets aminosyrasekvens (cirkarna) och biologiska aktivitet är oförändrad.



**Tabell 2.** Biologiska läkemedel för vilka biosimilarer för närvarande är godkända inom EU

Klasser av biologiska läkemedel	Biosimilarer godkända inom EU (02/2019)
Polysackarider	
Lågmolekylärt heparin	▶ Enoxaparinatrium
Proteiner	
Tillväxtfaktorer	▶ Epoetin
	▶ Filgrastim
	▶ Pegfilgrastim
Hormoner	▶ Follitropin alfa
	▶ Insulin glargin
	▶ Somatropin (tillväxthormon)
	▶ Teriparatid
	▶ Insulin lispro
Fusionsproteiner	▶ Etanercept

Klasser av biologiska läkemedel	Biosimilarer godkända inom EU (02/2019)
Proteiner	
Monoklonala antikroppar	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Adalimumab</li> <li>▶ Infliximab</li> <li>▶ Rituximab</li> <li>▶ Bevacizumab</li> <li>▶ Trastuzumab</li> </ul>

## Varför biosimilarer inte betraktas som generiska läkemedel

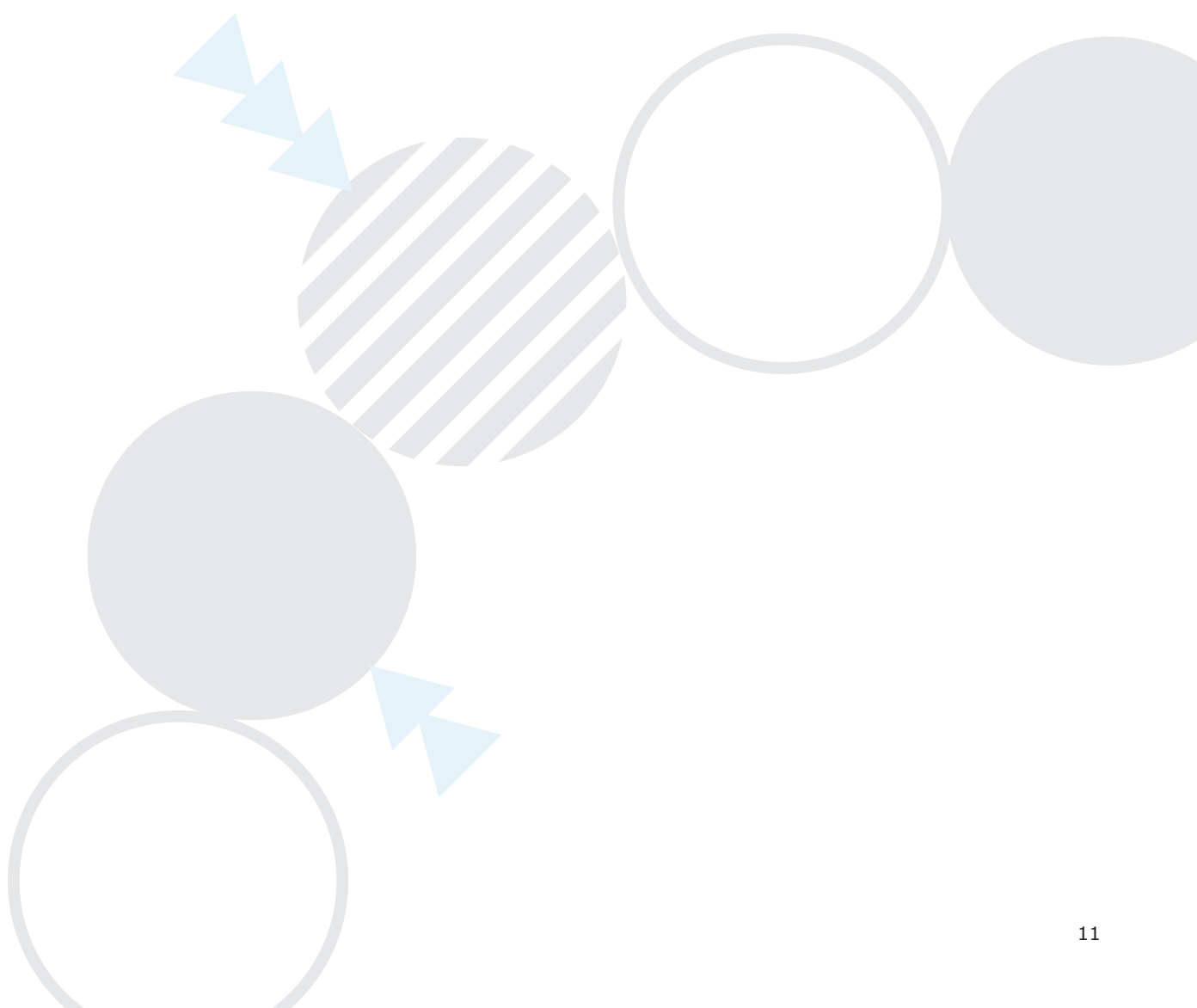
En biosimilar betraktas inte som en generisk motsvarighet till ett biologiskt läkemedel. Detta beror främst på att den naturliga biologiska variationen och den mer komplexa framställningsmetoden för biologiska läkemedel gör att det oftast inte är möjligt att framställa identiska kopior.

Därför behövs fler studier för godkännande av biosimilarer än för generiska läkemedel, för att säkerställa att eventuella små skillnader inte påverkar säkerhet och effekt. I tabell 3 jämförs utveckling och egenskaper hos generiska läkemedel och biosimilarer.

**Tabell 3.** Jämförelse av generiska läkemedel och biosimilarer

Generiskt läkemedel	Biosimilar
Framställs normalt genom kemisk syntes	Kommer från en biologisk källa
I allmänhet kan exakt samma molekyl erhållas	Unika tillverkningsmetoder och naturlig biologisk variation. Möjlighet att reproducera molekylen med en hög grad av likhet
Vanligtvis mindre molekyler som är lättare att strukturbestämma	I allmänhet större, strukturellt mer komplexa molekyler, som kräver flera olika analystekniker för att strukturbestasmas
Krav på fullständiga uppgifter om farmaceutisk kvalitet	Krav på fullständiga uppgifter om farmaceutisk kvalitet, samt ytterligare kvalitetsstudier för att jämföra strukturen och den biologiska aktiviteten för biosimilaren med referensläkemedlet
Godkännandet bygger på påvisande av bioekvivalens (dvs. att den aktiva substansen från det generiska läkemedlet och referensläkemedlet tas upp i kroppen med samma hastighet och i samma utsträckning under liknande förhållanden)	Godkännandet bygger på påvisande av biosimilaritet genom jämförbarhetsstudier (omfattande jämförelser av biosimilaren och referensläkemedlet för att påvisa hög grad av likhet i fråga om kemisk struktur, biologisk funktion, effekt, säkerhet och immunogenicitet)

Generiskt läkemedel	Biosimilar
Kraven på kliniska data gäller huvudsakligen farmakokinetiska bioekvivalensstudier	Utöver jämförande farmakokinetiska (PK) och farmakodynamiska (PD) studier kan uppgifter om säkerhet och effekt krävas, särskilt när det gäller mer komplexa biologiska läkemedel
Alla indikationer som är godkända för referensläkemedlet kan beviljas på grundval av påvisad bioekvivalens, utan att det behövs ytterligare kliniska data	Effekt och säkerhet måste motiveras för varje indikation. Kliniska studier med biosimilaren är dock vanligen inte nödvändiga för varje indikation som har godkänts för referensläkemedlet. Efter att biosimilaritet har påvisats är extrapolering till andra indikationer möjlig om de vetenskapliga bevis som finns tillgodoser alla specifika aspekter hos indikationerna



# Utveckling och godkännande av biosimilarer i EU

## Ett robust regelverk för biosimilarer

Godkännandet av läkemedel i EU bygger på ett robust regelverk, genom vilket en särskild typ av godkännande infördes år 2004 för biosimilarer. EU har varit banbrytande i fråga om lagstiftning om biosimilarer sedan den första biosimilaren (tillväxthormonet somatropin) godkändes år 2006. Sedan dess har EU godkänt flest biosimilarer i världen, och har därmed den mest omfattande erfarenheten av deras användning och säkerhet.

Under årens lopp har EMA utfärdat vetenskapliga riktlinjer för att hjälpa de företag som utvecklar biosimilarer att efterleva de strikta kraven för godkännande. Riktlinjerna uppdateras regelbundet för att hålla jämna steg med den snabba utvecklingen inom bioteknik och analytisk teknik, och de omfattar en allt större erfarenhet av kliniskt användning.

*Den kunskap som förvärvats under de senaste tio åren har gjort det möjligt för EU:s myndigheter att integrera erfarenheterna med de ursprungliga vetenskapliga principerna. Detta har format de nuvarande kraven för godkännande.*

## Registrering av biosimilarer i EU

Alla läkemedel som framställs med hjälp av bioteknik och de som är avsedda för särskilda indikationer (t.ex. cancer, neurodegeneration och autoimmuna sjukdomar) måste godkännas i EU genom EMA (via den så kallade centrala proceduren). Nästan alla biosimilarer som är godkända inom EU har godkänts centralt, eftersom de framställts med hjälp av bioteknik. Vissa biosimilarer kan godkännas nationellt, t.ex. vissa lågmolekylära hepariner som utvinns ur svintarmsslemhinna.

När ett företag ansöker om godkännande för försäljning hos EMA utvärderas ansökan av EMA:s vetenskapliga kommittéer för humanläkemedel och säkerhet (CHMP och PRAC) samt av EU:s experter på biologiska läkemedel (arbetsgruppen för biologiska läkemedel) och specialister inom biosimilarer (arbetsgruppen för biosimilarer).

EMA:s granskning leder till en vetenskaplig bedömning som skickas till Europeiska kommissionen, som i slutänden kan bevilja ett godkännande för försäljning som gäller för hela EU.

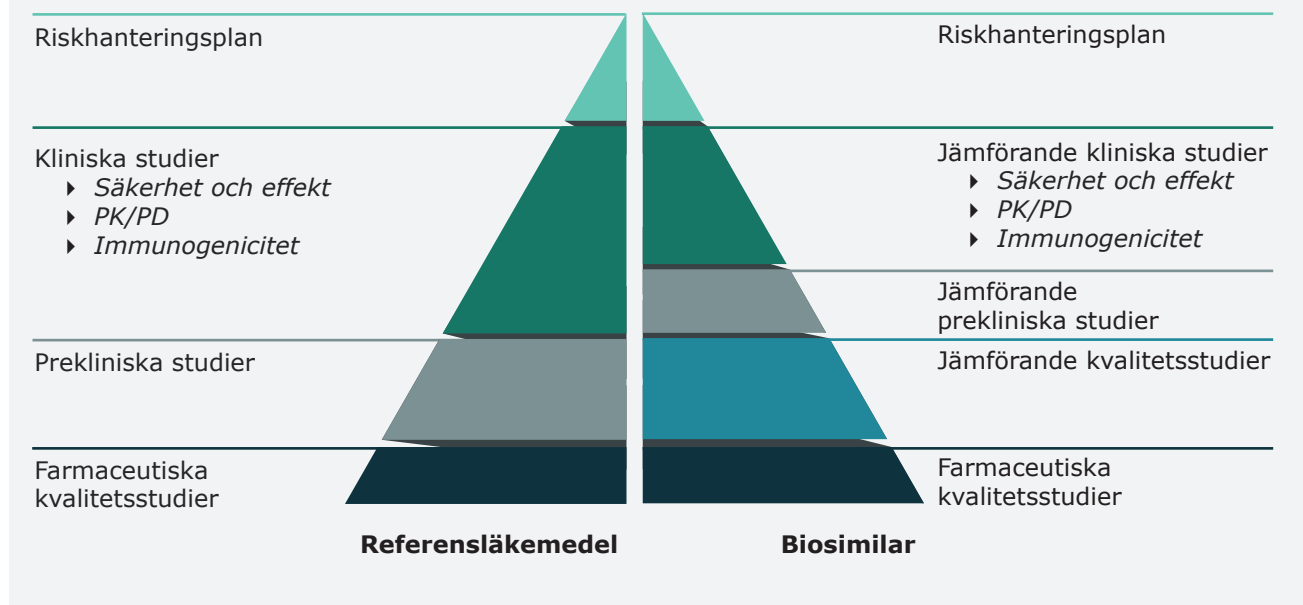
## Krav för godkännande: ett skraddarsytt vetenskapligt paket

Ett läkemedel godkänns när studier av dess farmaceutiska kvalitet, säkerhet och effekt på ett övertygande sätt visar att läkemedlets fördelar uppväger riskerna (en så kallad positiv nytta-riskbalans). För ett biologiskt läkemedel med en ny aktiv substans fastställs en positiv nytta-riskbalans huvudsakligen utifrån bevis för säkerhet och effekt från omfattande kliniska studier (se figur 4), med stöd av prekliniska data samt data som påvisar farmaceutisk kvalitet.

När det gäller biosimilarer baseras en positiv nytta-riskbalans på påvisandet av biosimilaritet, dvs. att den aktiva substansen är mycket lik referensläkemedlet (se figur 4). Detta baseras på omfattande jämförbarhetsstudier med referensläkemedlet (se figur 5). Genom att en hög grad av likhet med referensläkemedlet påvisas kan man för biosimilaren i stor utsträckning förlita sig på de erfarenheter som gjorts med referensläkemedlet vad gäller effekt och säkerhet.

Tabell 4 ger en översikt över utvecklingen av biosimilarer jämfört med referensläkemedel.

**Figur 4.** Krav för godkännande av en biosimilar jämfört med referensläkemedlet



*De prekliniska och kliniska data som behövs för att godkänna en biosimilar skiljer sig från dem som krävs för ett biologiskt läkemedel med en ny aktiv substans.*

*Detta beror på att man för biosimilaren, genom att påvisa biosimilaritet, kan förlita sig på de erfarenheter av säkerhet och effekt som gjorts med referensläkemedlet.*

**Tabell 4.** Översikt över utveckling av biosimilarer jämfört med referensläkemedel

Biologiska läkemedel med ny aktiv substans (t.ex. referensläkemedel)	Biosimilar
Inga tidigare erfarenheter av säkerhet och effekt	Bygger på erfarenheter av säkerhet och effekt från flera års användning av referensläkemedlet
Utvecklingen syftar till att påvisa säkerhet och effekt hos patienter	Utvecklingen syftar till att påvisa jämförbar säkerhet och effekt genom att fastställa biosimilaritet
Jämförbarhetsstudier utförs enbart vid förändringar i tillverkningsprocessen (t.ex. ökning av produktionskapaciteten)	Omfattande jämförbarhetsstudier med referensläkemedlet
Fullständiga prekliniska data (farmakologi och toxikologi)	Mängden prekliniska data beror på resultaten från kvalitetsstudier
Konventionella kliniska prövningar för att påvisa effekt och säkerhet för alla angivna indikationer	Jämförande kliniska prövningar för att utesluta kliniskt betydelsefulla skillnader
Kliniska prövningar som är utformade huvudsakligen för att påvisa nytta jämfört med placebopreparat eller etablerad behandlingsstandard med hjälp av "hårda" effektmått (t.ex. långsiktigt behandlingsresultat, dödlighet, strukturella skador) och en relevant patientgrupp	Kliniska prövningar som är utformade huvudsakligen för att påvisa klinisk likvärdighet med referensläkemedlet med hjälp av känsliga effektmått i en population där produktrelaterade skillnader i kliniska resultat kan upptäckas
Positiv nytta-riskbalans främst baserad på studier om säkerhet och effekt i den avsedda populationen	Positiv nytta-riskbalans baserad på biosimilaritet (etablerad genom jämförbarhetsstudier)



## Samma farmaceutiska kvalitetsnormer för alla läkemedel

Företag som utvecklar läkemedel inom EU, inklusive biosimilarer, måste med en stor mängd data kunna visa att läkemedlet tillverkas enligt etablerade normer och att det är anpassat för den avsedda kliniska användningen (så kallad "farmaceutisk kvalitet").

Studier för att påvisa farmaceutisk kvalitet innehåller detaljerade uppgifter om:

- ▶ struktur och andra fysikalisk-kemiska egenskaper
- ▶ föroreningar (spår av ämnen som använts i tillverkningsprocessen ska kontrolleras och får inte överskrida acceptabla nivåer)
- ▶ biologisk aktivitet
- ▶ hjälpämnen och utgångsmaterial
- ▶ styrka och sammansättning
- ▶ kontroll av tillverkningsprocessen (för att säkerställa att den aktiva substansen och det färdiga läkemedlet överensstämmer med de godkända specifikationerna)
- ▶ hållbarhet hos den aktiva substansen och det färdiga läkemedlet under dess hållbarhetstid och under definierade lagringsförhållanden

## Jämförbarhetsstudier: centrala vid utveckling av biosimilarer

Utveckling av biosimilarer bygger på jämförbarhetsstudier för att fastställa likvärdighet med referensläkemedlet. Detta innebär en omfattande jämförelse av biosimilaren med referensläkemedlet (se figur 5).

Jämförbarhetsstudier kan ses som en stegvis process som skräddarsys för varje produkt (figur 5). Kunskap från tidiga jämförbarhetsstudier<sup>1</sup> (steg 1) används för att fastställa omfattning och typ av de prekliniska (steg 2) och kliniska studier<sup>2</sup> (steg 3) som krävs i nästa steg. Syftet genom hela processen är att kunna utesluta skillnader i kliniska resultat mellan biosimilaren och referensläkemedlet.

*Jämförbarhet är en väletablerad vetenskaplig princip baserad på omfattande jämförande kvalitetsstudier som visar att fysikalisk-kemiska egenskaper och biologisk aktivitet är likvärdiga.*

*I jämförande kliniska och prekliniska studier, som ger ytterligare stöd till godkännandet av en biosimilar, utesluts skillnader som kan påverka läkemedlets säkerhet och effekt.*

### Steg 1 Jämförande kvalitetsstudier

I *in vitro*-studier jämförs proteinstrukturen och den biologiska funktionen med hjälp av känslig analysteknik som kan upptäcka små, kliniskt relevanta skillnader mellan biosimilaren och dess referensläkemedel. Att upptäcka små skillnader är betydligt lättare med dessa studier än genom kliniska studier, eftersom det ofta förekommer variationer mellan de försökspersoner som deltar i de kliniska studierna. Eventuella skillnader som kan påverka läkemedlets säkerhet, effekt eller immunogenicitet behöver studeras vidare (exempelvis i jämförande prekliniska eller kliniska studier, steg 2 och 3).

### Steg 2 Jämförande prekliniska studier

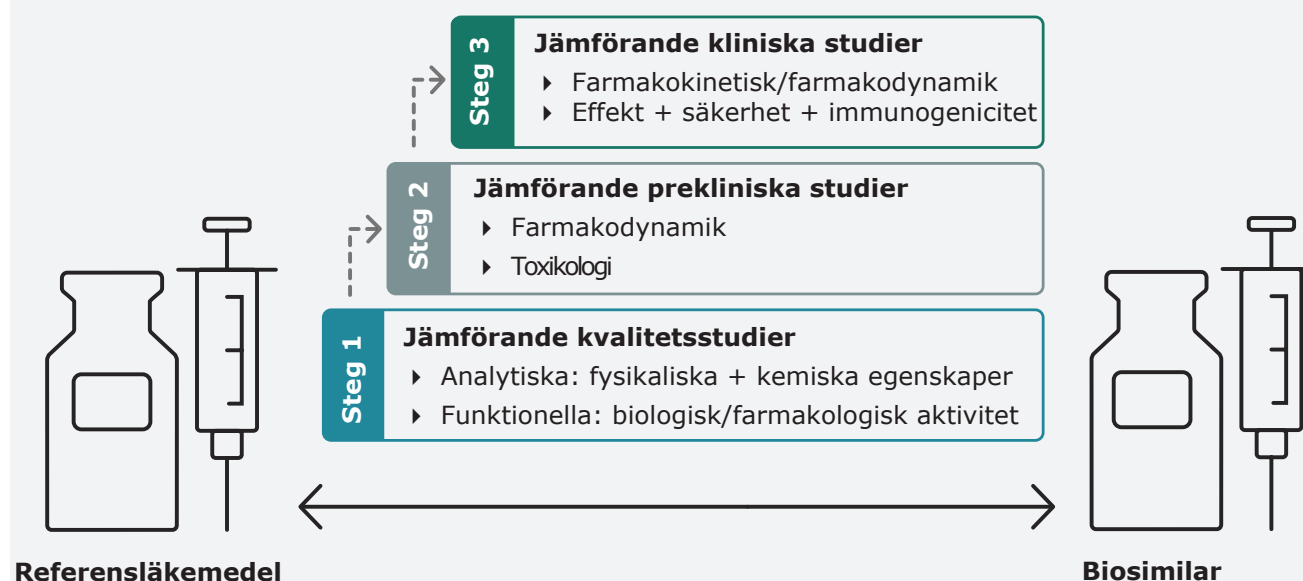
Dessa undersökningar innefattar farmakodynamiska studier *in vitro*, där läkemedlets bindning och aktivering (eller inhibering) av fysiologiska mål och

omedelbara fysiologiska effekter i celler studeras. Farmakodynamiska studier *in vivo* (djurmodeller) görs endast om det inte finns några lämpliga *in vitro*-modeller. Toxikologiska studier *in vivo* krävs bara i vissa fall, till exempel när biosimilaren framställs i en ny typ av cell eller organism, eller när läkemedlet innehåller nya hjälpämnen som inte använts tidigare.

### Steg 3 Jämförande kliniska studier

Syftet med studier på människor är inte att påvisa säkerhet och effekt hos patienter, eftersom detta redan har fastställts för referensläkemedlet. De kliniska prövningarna utformas för att bekräfta jämförbarhet och för att få svar på eventuella kvarstående frågor från tidigare analytiska eller funktionella studier.

**Figur 5.** Utvecklingen av biosimilarer är jämförande och sker stegvis



*Godkännandet av biosimilarer bygger på kunskap om säkerhet och effekt från den kliniska användningen av referensläkemedlet, vilket innebär att färre kliniska data behövs.*

*Ur vetenskaplig och regulatorisk synvinkel behöver inte hela det kliniska utvecklingsprogram som utförts för referensläkemedlet upprepas, vilket innebär att patienter och friska frivilliga inte utsätts för onödiga kliniska prövningar.*

**Jämförbarhet: en vetenskaplig princip som används rutinmässigt vid förändringar i tillverkningsprocessen för redan godkända läkemedel**

Jämförbarhet är inte ett nytt regulatoriskt begrepp, utan en väletablerad vetenskaplig princip som har använts i årtionden inom

tillverkningen av läkemedel framställda med hjälp av bioteknik<sup>3,4,5</sup>. Företag som tillverkar biologiska läkemedel anpassar eller förbättrar i allmänhet tillverkningsprocessen flera gånger under läkemedlets kommersiella livstid (t.ex. genom att öka produktionskapaciteten). En jämförelse mellan batcher som tillverkats före och efter en ändring i tillverkningen säkerställer likvärdighet, dvs. att läkemedlets säkerhet och effekt är oförändrad.

En ändring av tillverkningsprocessen måste alltid godkännas av tillsynsmyndigheterna. Omfattningen av de jämförbarhetsstudier som krävs efter en ändring i tillverkningen av ett biologiskt läkemedel beror på hur läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt förväntas påverkas. Oftast är analytiska och funktionella data tillräckligt, och kliniska prövningar för att bevisa säkerhet och effekt är inte nödvändiga (se tabell 5, scenario 1 och 2). Kliniska prövningar behövs endast om säkerheten och effekten tros vara påverkade (scenario 3).

**Tabell 5.** Jämförbarhetsstudier efter ändringar i tillverkningsprocessen av ett läkemedel framställt genom bioteknologi

Typ av ändring	Förväntad inverkan	Jämförbarhetsstudier som behövs
1. Mindre ändring (t.ex. introduktion av en känsligare testmetod för att analysera den aktiva substansen)	Påverkar inte läkemedlets farmaceutiska kvalitet (ingen inverkan på läkemedlets specifikationer)	Begränsade fysikalisk-kemiska studier som jämför batcher före och efter förändringen
2. Betydande ändring (t.ex. förändringar i det cellsystem som används för att tillverka den aktiva substansen)	Kan påverka läkemedlets egenskaper eller specifikationer, men förväntas inte påverka säkerhet och effekt	Omfattande fysikalisk-kemiska och funktionella <i>in vitro</i> -studier
3. Större ändring (t.ex. vissa ändringar i läkemedlets sammansättning)	Kan eventuellt påverka säkerhet och effekt	Omfattande fysikalisk-kemiska studier och <i>in vitro</i> -studier som vid behov kompletteras med prekliniska och kliniska studier

*För de flesta godkända biologiska läkemedel har tillverkningsprocessen ändrats flera gånger, något som ofta medfört små skillnader jämfört med den version av läkemedlet som ursprungligen godkändes eller den version som användes i de kliniska prövningar som godkännandet baserades på.*

*Tack vare en gedigen erfarenhet kan tillsynsmyndigheterna dra slutsatsen att dessa skillnader inte har en påverkan på läkemedlets kvalitet, säkerhet eller effekt.*

**Jämförande studier är utformade för att bekräfta likvärdighet och jämförbara kliniska resultat**

Jämförelsen av biosimilaren med referensläkemedlet innefattar omfattande jämförbarhetsstudier för att utvärdera eventuell inverkan på säkerhet och effekt. Tillvägagångssättet är detsamma som när större ändringar görs i tillverkningsprocessen för ett läkemedel som framställs med hjälp av bioteknik (se scenario 3 i tabell 5).

*Kliniska prövningar för biosimilarer behöver inte omfatta alla studier som utförts med referensläkemedlet för att påvisa säkerhet och effekt hos människor.*

*Jämförande kliniska prövningar är särskilt utformade för att utesluta kliniskt relevanta skillnader i säkerhet och effekt mellan biosimilaren och referensläkemedlet och för att bekräfta att de är likvärdiga.*

Vissa centrala frågor måste beaktas vid utformningen av jämförande kliniska prövningar:

- ▶ Målet är att utesluta potentiella produktrelaterade skillnader som skulle kunna påverka farmakokinetik, effekt eller säkerhet, inklusive immunogenicitet.
- ▶ Farmakokinetiska studier bör genomföras i en homogen och känslig population (friska frivilliga eller patienter) för att kunna upptäcka eventuella skillnader mellan biosimilaren och dess referensläkemedel. Friska frivilliga kan väljas om de utgör den lämpligaste populationen för att upptäcka sådana skillnader och om läkemedlets toxicitet inte innebär ett hinder.
- ▶ För att jämföra de farmakologiska effekterna bör ett känsligt effektmått väljas som gör det möjligt att upptäcka produktspecifika skillnader.
- ▶ Effektmått för utvärdering av farmakodynamisk aktivitet kan användas om de finns tillgängliga och är relevanta för läkemedlets kliniska effekt. I många sammanhang är dessa effektmått känsligare än kliniska resultat när det gäller att upptäcka eventuella skillnader mellan en biosimilar och referensläkemedlet. Effektmått för farmakodynamisk aktivitet baseras i regel på laboratorietester. Några exempel på detta är följande:
  - ▶ Infusionshastighet av glukos med euglykemisk clamp-metodik för insulin (i stället för mätningar av HbA1c eller långsiktiga konsekvenser av diabetes)
  - ▶ Antal neutrofila granulocyter för granulocytkolonistimulerande faktor (i stället för antal allvarliga infektioner)
  - ▶ Antal tillvaratagna oocyter vid *in vitro*-befruktningsstudier för follikelstimulerande hormon (i stället för antal graviditeter eller levande födda barn)

- ▶ Om lämpliga effektmått för mätning av farmakodynamisk aktivitet saknas är en klinisk studie där biosimilarens effekt jämförs med referensläkemedlets i allmänhet nödvändig. Denna studie bör ha lämplig statistisk styrka (power), vara randomiserad, använda parallellgrupp, helst vara dubbelblind, och använda känsliga effektmått. Dessa effektmått bör helst mäta läkemedlets farmakologiska aktivitet och vara okänsliga för patient- eller sjukdomsrelaterade faktorer.
- ▶ Lämpliga ekvivalensmarginaler bör väljas för det primära effektmåttet. Marginalerna fastställs utifrån kunskap om referensläkemedlets effekt. Ekvivalensmarginaler fastställs specifikt för den indikation som studeras och det effektmått som valts. De bör motsvara de största skillnaderna i effekt som inte har någon betydelse vid klinisk

användning. Skillnader inom detta intervall skulle därmed vara godtagbara eftersom de inte har någon klinisk betydelse. Principerna för val av ekvivalensmarginaler är inte unika för studier av biosimilarer: de används rutinmässigt i kliniska prövningar vid jämförelse mellan alternativa behandlingar, eller vid jämförelser av ett läkemedel före och efter de ändringar i tillverkningsprocessen då den kliniska effekten kan ha påverkats<sup>3</sup>.

- ▶ Som för alla kliniska prövningar måste de tillämpliga kraven (t.ex. god klinisk sed) vara uppfyllda.

Flera faktorer, inklusive de som anges i tabell 6, påverkar omfattningen av de kliniska studier som behövs för godkännande av en biosimilar.

**Tabell 6.** Faktorer som påverkar antal och typ av kliniska studier som krävs för godkännande

Avgörande faktor	Orsak till variation i mängd/typ av data
Molekylens komplexitet och tillgängliga jämförbarhetsdata	<p>För enklare molekyler med väl etablerad aktivitet (t.ex. filgrastim) och när jämförande kvalitetsdata är robusta, kan det vara tillräckligt att jämföra effekten av biosimilaren och referensläkemedlet genom studier av farmakokinetik och farmakodynamisk aktivitet hos friska frivilliga.</p> <p>För större molekyler (t.ex. monoklonala antikroppar) är en jämförande studie på patienter med ett konventionellt kliniskt effektmått vanligtvis nödvändig, även om robusta jämförande kvalitetsdata och <i>in vitro</i>-data har lagts fram.</p>
Tillgång till ett effektmått för farmakodynamisk aktivitet som uppvisar korrelation med effekten	Konventionella kliniska effektmått är i allmänhet inte nödvändiga om tillgängliga effektmått för farmakodynamisk aktivitet korrelerar med läkemedlets effekt.
Säkerhetsproblem med referensläkemedlet eller inom den farmakologiska klassen	Säkerhetsdata samlas in under det kliniska utvecklingsprogrammet, även i samband med studier av farmakokinetik och farmakodynamisk aktivitet. Mängden data beror normalt på typen och allvarlighetsgraden hos de risker som identifierats för referensläkemedlet. I princip kan biverkningar relaterade till farmakologisk verkan förväntas förekomma med samma frekvens för biosimilaren som för referensprodukten, om jämförbarhet visats med avseende på struktur, funktion, farmakokinetik, farmakodynamik och effekt.

Avgörande faktor	Orsak till variation i mängd/typ av data
Potentiell immunogenicitet	Analytiska studier är det första steget i bedömningen av risken för immunogenicitet. För att komplettera dessa krävs vanligtvis immunogenicitetsdata från kliniska studier. Djurförsök är av begränsat värde när det gäller att förutsäga immunsvaret hos människor.
Möjlighet att extrapolera till andra indikationer	Existerande indikationer för referensläkemedlet kan godkännas för biosimilaren även om specifika kliniska studiedata för biosimilaren saknas ("extrapolering av indikationer"). Detta kan accepteras om vetenskapliga belägg från jämförbarhetsstudier kan fastställa biosimilaritet och förutsatt att de specifika aspekterna hos den "extrapolerade" indikationen (t.ex. verkningsmekanism, potentiellt unika säkerhets- eller immunogenicitetsaspekter) har beaktats.  Extrapolering av data till andra indikationer ska alltid stödjas av robusta fysikalisk-kemiska studier och <i>in vitro</i> -studier för att utvärdera alla tänkbara verkningsmekanismer.

## Immunogenicitet

Immunogenicitet undersöks alltid för biologiska läkemedel<sup>6,7</sup>. Detta beror på att protein och andra biologiska läkemedel kan ge upphov till ett oönskat immunsvaret som, i sällsynta fall, kan orsaka en allvarlig biverkning (t.ex. anafylaxi eller överkänslighetsreaktion av fördröjd karaktär) eller minskad effekt.

### Viktiga aspekter att beakta vad gäller potentiell immunogenicitet hos biologiska läkemedel

Även om immunogenicitet är en potentiell risk hos alla biologiska läkemedel, finns flera viktiga aspekter att beakta:

### *Immunogenicitet är inte i sig en säkerhetsrisk*

Allvarliga biverkningar på grund av ett ökat immunsvaret är mycket ovanliga, och i de flesta fall har ett immunsvaret mot ett biologiskt läkemedel inte några kliniska konsekvenser (antikroppar riktade mot det biologiska läkemedlet kan t.ex. vara tillfälliga).

### *Många faktorer påverkar immunreaktionernas karaktär*

Immunogenicitet kan påverkas av produkttegenskaper (t.ex. ändringar i proteinets struktur som kan uppstå vid felaktig lagring eller transport, eller aggregering av proteiner), men också av behandlingsrelaterade faktorer (risken kan exempelvis variera mellan subkutan och intravenös administrering, eller mellan kontinuerlig och intermittent behandling) och patient- eller sjukdomsrelaterade faktorer (t.ex. ålder, genetik och immunstatus eller samtidiga behandlingar).

### ***Risken för skadlig immunogenicitet efter ändringar i tillverkningsprocessen eller efter en switch är låg***

Många biologiska läkemedel är avsedda för långvarig behandling av kroniska sjukdomar, och patienten kan därför över tid få biologiska läkemedel som skiljer sig åt något.

Erfarenheter visar att ett skadligt immunsvär är osannolikt efter en förändring i tillverkningsprocessen för ett biologiskt läkemedel, eftersom jämförbarhetsstudier visar att batcher från den modifierade processen är av samma kvalitet och fria från föroreningar och aggregat som kan ge upphov till immunogenicitet<sup>8</sup>.

Det finns heller ingen anledning att misstänka att skadlig immunogenicitet ska uppstå efter att ett biologiskt läkemedel ersatts med ett annat, likvärdigt läkemedel<sup>8</sup>.

### ***Immunogenicitet övervakas alltid då ett nytt läkemedel godkänns för försäljning***

Immunogenicitet hos biologiska läkemedel övervakas alltid av myndigheterna när läkemedlet godkänns för försäljning. Detta är särskilt viktigt för att få kännedom om sällsynta immunreaktioner som endast kan upptäckas efter en lång uppföljningsperiod i stora patientgrupper.

### ***Krav på immunogenicitetsdata vid godkännande av en biosimilar***

I allmänhet krävs kliniska studier av immunogenicitet för biologiska läkemedel. För monoklonala antikroppar krävs de alltid, eftersom det är svårt att förutsäga incidensen av oönskad immunogenicitet, immunsvarets karaktär eller de kliniska konsekvenserna. I sådana studier undersöks immunsvaret både på kort sikt (t.ex.

infusionsrelaterade reaktioner) och på lång sikt (t.ex. fördröjd överkänslighetsreaktion).

De immunogenicitetsdata som krävs för godkännande omfattar incidens, titer och varaktighet av antikroppar mot det biologiska läkemedlet, neutralisationstest (eftersom neutraliserande antikroppar kan minska ett läkemedels effekt), bedömning av kliniska effekter och åtgärder för att hantera den potentiella risken för immunogenicitet (t.ex. särskild övervakning av immunmedierade biverkningar eller samtidig användning av läkemedel avsett att minska infusionsreaktioner).

I allmänhet beror mängden och typen av immunogenicitetsdata som krävs på flera faktorer, bland annat följande:

- ▶ Typ av biologiskt läkemedel och dess avsedda användning.
- ▶ Produkttegenskaper: de flesta studier av immunogenicitet fokuserar på hur skillnader på produktnivå kan påverka immunsvaret. Detta inkluderar undersökningar av strukturförändringar eller små variationer hos proteinet (mikroheterogenitet), eller hur aggregering av proteinet kan ske på grund av läkemedlets sammansättning eller förpackning.
- ▶ Existerande kunskap kring immunogenicitet: När det gäller biologiska läkemedel som har en låg immunogenicitetsrisk (t.ex. filgrastim) testas vanligtvis patienterna för förekomst av antikroppar i början och slutet av en klinisk studie, med en kortare uppföljningsperiod och löpande säkerhetsövervakning för att hantera eventuella risker. I de fall där kliniskt relevanta immunogenicitetsreaktioner har observerats (t.ex. för epoetin) sker testerna tätare, uppföljning av patienterna sker under en längre tid med ökad klinisk övervakning, och särskilda studier efter att läkemedlet godkänns för försäljning kan vara nödvändiga.



## Extrapolering

Om en biosimilar är likvärdig med referensläkemedlet och har jämförbar säkerhet och effekt för en indikation, kan säkerhets- och effektdata ofta extrapoleras till andra indikationer som har godkänts för referensläkemedlet. Detta innebär att färre kliniska prövningar eller inga prövningar alls behöver utföras med biosimilaren för vissa indikationer. Extrapolering av data till andra indikationer ska alltid stödjas av vetenskapliga belägg som genererats i omfattande jämförbarhetsstudier (kvalitets-, prekliniska och kliniska).

Extrapolering är en väletablerad vetenskaplig princip som tillämpats under lång tid<sup>9</sup>, till exempel då ett biologiskt läkemedel som har godkänts för flera indikationer genomgår större förändringar i tillverkningsprocessen (t.ex. en ny produktionsanläggning eller utveckling av en ny sammansättning). Eventuella effekter av dessa förändringar på det biologiska läkemedlets kliniska resultat utvärderas noggrant i jämförbarhetsstudier (framför allt kvalitets- och *in vitro*-studier). Om kliniska studier är nödvändiga utförs de i en relevant indikation, och med stöd av resultaten från jämförbarhetsstudierna är extrapolering till andra indikationer i regel möjlig.

*Extrapolering är inte ett nytt koncept, utan en väletablerad vetenskaplig princip som används rutinmässigt när biologiska läkemedel som är godkända för flera indikationer genomgår större förändringar i sin tillverkningsprocess.*

*I de flesta fall godkänner tillsynsmyndigheterna förändringar i tillverkningsprocessen baserat på jämförbarhetsstudier, och kliniska prövningar behöver inte upprepas för alla indikationer.*

## Kriterier för extrapolering

Viktiga överväganden måste göras innan en indikation kan godkännas för en biosimilar baserat på extrapolerade data gällande säkerhet och effekt, bland annat följande:

### Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen hos den aktiva substansen bör medieras av samma receptor(er) i både den ursprungliga och den extrapolerade indikationen.

Om verkningsmekanismen för den aktiva substansen är komplex och involverar flera receptorer eller bindningsställen (vilket ofta är fallet med monoklonala antikroppar), kan det vara svårt att fastställa bidraget från varje receptor eller bindning till varje indikation. I dessa fall behöver kompletterande studier (prekliniska eller kliniska) utföras för att visa att biosimilaren och referensläkemedlet är likvärdiga i den extrapolerade indikationen.

### Relevant studiepopulation

Omfattande jämförbarhetsstudier måste visa att biosimilaren är likvärdig med referensläkemedlet (vad gäller säkerhet, effekt och immunogenicitet) för en nyckelindikation i en population där potentiella skillnader i kliniska resultat kan upptäckas.

### Extrapolering mellan olika behandlingsområden

Data från en viss indikation (t.ex. ledgångsreumatism) är kanske inte direkt tillämpliga när det gäller säkerhet eller effekt för en indikation för ett annat behandlingsområde där verkningsmekanism, dosering eller farmakokinetik skiljer sig avsevärt (t.ex. cancer). I dessa fall kan kompletterande studier behövas.



### **Extrapolering av säkerhetsdata**

Säkerhetsdata kan endast extrapoleras då en jämförbar säkerhetsprofil har fastställts för biosimilaren för en indikation. Om jämförbarhet visas på det strukturella, funktionella, farmakokinetiska och farmakodynamiska planet, och effekten är likvärdig, kan typ och frekvens av biverkningar på grund av läkemedlets farmakologiska verkan förväntas vara lika.

*Förskrivare kan lita på att det är säkert att använda biologiska läkemedel (inklusive biosimilarer) för alla indikationer de godkännts för, eftersom godkännandet av samtliga indikationer är baserat på vetenskapliga belägg.*

### **Extrapolering av immunogenitetsdata**

Extrapolering av immunogenitetsdata sker inte automatiskt, utan måste alltid motiveras. Detta beror på att immunogenitet inte bara påverkas av produktrelaterade egenskaper.

Andra faktorer som måste beaktas är patient- (ålder, immunstatus), sjukdoms- (samsjuklighet, samtidiga behandlingar) och behandlingsrelaterade (administreringsväg och exponeringstid).

*De vetenskapliga kriterierna för extrapolering av data som rör effekt och säkerhet stöds av tio års erfarenhet av säker och effektiv användning av biosimilarer i EU.*

*Extrapolering stöds också av tillsynsmyndigheternas gedigna erfarenhet av att rutinmässigt utvärdera ändringar i tillverkningsprocessen för biologiska läkemedel, oftast utan att kliniska studier behöver upprepas för alla indikationer.*

# Biosimilarers säkerhet

## Allmänna säkerhetsaspekter för biosimilarer

Sedan den första biosimilaren introducerades år 2006 har ett allt större antal biosimilarer godkänts inom EU.

Undantaget reaktioner av immunologisk natur är de flesta skadliga läkemedelsbiverkningar möjliga att förutse utifrån läkemedlets farmakologiska verkan. Dessa förekommer både med referensläkemedlet och biosimilaren (t.ex. hög hemoglobinnivå vid behandling med epoetin). Ingen av de över [50 biosimilarer](#) som i dagsläget är godkända inom EU har återkallats eller dragits in på grund av brister i säkerhet och effekt.

*Under de senaste tio åren har EU:s system för övervakning av läkemedels säkerhet inte funnit några relevanta skillnader mellan biosimilarer och deras referensläkemedel vad gäller art, allvarlighetsgrad eller frekvens av biverkningar.*

## Säkerhetsövervakning för alla biologiska läkemedel, inklusive biosimilarer

### Ett stabilt regelverk för att skydda patientsäkerheten

Inom EU finns ett väletablerat system för övervakning, rapportering, utvärdering och förebyggande av biverkningar för alla läkemedel, inklusive biologiska läkemedel. Läkemedelsmyndigheterna utvärderar kontinuerligt nytta-riskbalansen för alla läkemedel och vidtar åtgärder vid behov (t.ex. införande av nya varningar i produktinformationen eller begränsningar i användningen).

## Samma säkerhetsövervakning för alla biologiska läkemedel

Övervakningen av biosimilarer följer samma regelverk som för alla andra biologiska läkemedel<sup>10</sup>. Det finns inga specifika krav som enbart gäller för biosimilarer.

### En riskhanteringsplan måste alltid finnas

En ansökan om godkännande för försäljning inom EU måste innehålla en riskhanteringsplan. Detta gäller för varje nytt läkemedel, inklusive biologiska läkemedel. Riskhanteringsplanen, som är skraddarsydd för varje produkt, innefattar en plan för säkerhetsövervakning och riskminimerande åtgärder för att identifiera, karakterisera och minimera ett läkemedels främsta risker. Riskhanteringsplanen för en biosimilar är baserad på kunskap om och erfarenhet från referensläkemedlet.

För alla läkemedel som är godkända inom EU kan, utöver användningsvillkoren i produktinformationen, kompletterande åtgärder behövas för att hantera en viss risk (t.ex. informationsbroschyrer, patientvarningskort eller införande av register). När en kompletterande åtgärd tillämpas på referensläkemedlet (t.ex. utbildningsmaterial) bör den också övervägas för biosimilaren.

### Säkerhetsstudier efter godkännandet

Studier efter att läkemedlet godkänts för försäljning gör det möjligt att övervaka kända risker och även att upptäcka sällsynta läkemedelsbiverkningar som enbart kan upptäckas när ett stort antal patienter har behandlats under lång tid. Därför kan tillsynsmyndigheterna vid tidpunkten för godkännandet ålägga företaget att utföra säkerhetsstudier efter det att produkten godkänts (PASS). Dessa studier ska även registreras i det offentliga EU PAS-registret: [http://www.encepp.eu/encepp\\_studies/indexRegister.shtml](http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml).

Kriterierna för att avgöra om studier efter godkännandet är nödvändiga är desamma för alla läkemedel, inklusive biosimilarer och deras referensläkemedel. Om en säkerhetsstudie har begärts för ett referensläkemedel krävs den normalt sett även för biosimilaren.

### **Spontanrapportering av läkemedelsbiverkningar och periodiska säkerhetsrapporter**

Precis som för alla andra läkemedel måste företag som marknadsför biosimilarer sammanställa alla rapporter om misstänkta läkemedelsbiverkningar och lämna in periodiska säkerhetsrapporter till myndigheterna. Rapporterna granskas för att se om det finns några indikationer på eventuella oönskade effekter. Om så är fallet utvärderas detta av EMA:s vetenskapliga kommittéer, som avgör om åtgärder behövs.

### **Ytterligare övervakning och svart triangel**

Alla nya läkemedel övervakas noga efter att de kommit ut på marknaden. Biologiska läkemedel som godkänts efter den 1 januari 2011 omfattas av så kallad "utökad övervakning" och är inkluderade i en förteckning över läkemedel under "utökad övervakning". Denna förteckning omfattar läkemedel som är godkända i EU som övervakas särskilt noggrant av tillsynsmyndigheterna, till exempel därför att den aktiva substansen är ny på marknaden eller för att det finns begränsad information om användning på lång sikt. I dessa fall övervakas läkemedlet särskilt noga under de första åren efter godkännandet.

Vad betyder den svarta triangeln?



Den svarta triangelnsymbolen anger att läkemedlet omfattas av utökad övervakning. Den visas i produktresumén och bipacksedeln tillsammans med följande mening:

*"Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning"*

Genom utökad övervakning uppmärksammas vårdpersonal och patienter på vikten av att rapportera alla misstänkta biverkningar av nya läkemedel. Detta möjliggör snabb identifiering och analys av information om läkemedlet för att addera till den kunskap som erhållits vid kliniska prövningar. Om ett biologiskt läkemedel (eller en biosimilar) är märkt med en svart triangel betyder det inte nödvändigtvis att det finns ytterligare säkerhetsrisker förknippade med det läkemedlet.

### **Övervakning av långsiktiga biverkningar eller biverkningar med lång latens**

Säkerhetsövervakning av långsiktiga biverkningar eller biverkningar med lång latens följer samma principer när det gäller biologiska läkemedel som för läkemedel baserade på kemisk syntes.

Det kan dock vara svårt att upptäcka och karakterisera de långsiktiga biverkningarna av biologiska läkemedel endast genom spontanrapportering. Därför kan ytterligare säkerhetsövervakning av läkemedel (såsom införande av register) krävas i vissa fall.

### **Spårbarhet: vikten av att identifiera biologiska läkemedel utifrån läkemedelsnamn och batchnummer**

Ett viktigt krav för säkerhetsövervakningen av alla biologiska läkemedel är möjligheten att kunna spåra en specifik produkt och batch vid kliniskt bruk och på alla nivåer i distributionskedjan<sup>10</sup>. Detta omfattar tiden från att tillverkaren frisläpper produkten, genom hela distributionskedjan, och fram till att läkemedlet administreras till patienten.

I enlighet med EU:s lagstiftning ska varje läkemedel ha ett fantasinamn (handelsnamn eller varumärke) tillsammans med den aktiva substansens benämning (dvs. det internationella generiska namnet, eller INN, som tilldelas av WHO).

För att kunna identifiera och spåra biologiska läkemedel inom EU måste de kunna särskiljas genom handelsnamnet och batchnumret. Detta är särskilt viktigt när mer än ett läkemedel med samma INN finns på marknaden. Det betyder att läkemedlet, i enlighet med EU:s krav på rapportering av biverkningar, kan identifieras på ett korrekt sätt om ett produktspecifikt problem gällande säkerhet (eller immunogenicitet) skulle uppstå.

Hälso- och sjukvårdspersonal spelar en central roll när det gäller att bidra till förståelsen av ett läkemedels säkerhetsprofil vid klinisk

användning. Biologiska läkemedel godkänns baserat på en godtagbar säkerhetsprofil och de bör användas i enlighet med rekommendationerna i produktresumén och bipacksedeln. Om en misstänkt biverkning har identifierats för ett biologiskt läkemedel bör hälso- och sjukvårdspersonal rapportera den och försäkra sig om att läkemedlets handelsnamn och batchnummer inkluderas i rapporten. Det är viktigt att hälso- och sjukvårdspersonal rapporterar alla misstänkta läkemedelsbiverkningar för en biosimilar även om de redan är omnämnda i referensläkemedlets produktresumé.

När det gäller biologiska läkemedel finns handelsnamn, INN och batchnummer på produktförpackningen. En påminnelse till vårdpersonal har inkluderats i produktresumén om behovet av att tydligt registrera handelsnamn och batchnummer i patientens journal.

### **Hur hälso- och sjukvårdspersonal kan bidra till att förbättra säkerhetsövervakningen för biologiska läkemedel:**

- ▶ *Det är viktigt att läkemedlets handelsnamn och batchnummer registreras av hälso- och sjukvårdspersonal på alla nivåer, även för utlämning och administrering av läkemedel.*
- ▶ *Förskrivare bör inkludera läkemedlets handelsnamn i receptet.*
- ▶ *Hälso- och sjukvårdspersonal bör säkerställa att handelsnamn och batchnummer rapporteras vid misstänkta biverkningar, i enlighet med lokal praxis och nationella bestämmelser.*
- ▶ *I fall där produkten lämnas ut på apotek bör handelsnamn och batchnummer för det biologiska läkemedlet tillhandahållas patienten.*
- ▶ *Om en patient har bytt från ett biologiskt läkemedel till ett annat med samma aktiva substans är det viktigt att registrera handelsnamnet och batchnumret för bägge läkemedlen.*
- ▶ *Hälso- och sjukvårdspersonal bör kontakta sina nationella tillsynsmyndigheter för råd om hur man rapporterar biverkningar.*

# Uppgifter som ingår i förskrivningsinformationen och EMA:s utredningsrapporter för biosimilarer

## Information för förskrivare: produktresumén

Produktresuméer inom EU innehåller information och rekommendationer som gör det möjligt för sjukvårdspersonal att förskriva läkemedel och ge råd till patienter om hur de ska användas.

I avsnitt 5.1 (farmakodynamiska egenskaper) i produktresumén identifieras ett läkemedel som en biosimilar enligt följande:

*[Varumärke] tillhör gruppen "biosimilars". Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.*

Inom EU efterliknar produktresumén för en biosimilar referensläkemedlets. I produktresumén för en biosimilar anges den aktiva substansens namn (dvs. INN) och inte referensläkemedlets handelsnamn. Data från de studier som gjorts med biosimilaren samt referensläkemedlets handelsnamn återfinns i EMA:s utredningsrapport, som finns på EMA:s webbplats.

En biosimilar kan godkännas för vissa eller alla de indikationer som godkänts för referensläkemedlet, eftersom ett företag kan välja att inte inkludera alla referensläkemedlets indikationer i sin ansökan. Hälso- och sjukvårdspersonal bör kontrollera att biosimilaren är godkänd för den relevanta indikationen.

När ett företag inte ansöker om godkännande för alla referensläkemedlets indikationer inkluderar biosimilarens produktresumé bara effektdata för de indikationer som inkluderats i ansökan. Säkerhetsdata återspeglas dock för samtliga indikationer.

## Biosimilaritetsdata: publiceras i utredningsrapporten

För varje läkemedel som godkänts genom EMA, inklusive biosimilarer, offentliggör EMA en samling dokument som kallas europeiska offentliga utredningsrapporten (EPAR). Utöver EU:s produktinformation (produktresumé, förpackningsmärkning och bipacksedel) innehåller EPAR-dokumenterna utredningsrapporter som omfattar den vetenskapliga utvärderingen av läkemedlet vid tidpunkten för godkännandet och vid större ändringar (t.ex. när en ny indikation lagts till).

Information om hur varje biosimilar utvecklats och om de jämförbarhetsstudier som utförts för att påvisa biosimilaritet återfinns i de respektive utredningsrapporterna. Dessa innefattar information om strukturell och funktionell jämförbarhet, farmakokinetik, kliniska jämförbarhetsstudier och immunogenicitetsstudier. I förekommande fall innehåller utredningsprotokollen även den vetenskapliga motiveringen för extrapolering av data till andra indikationer.

I april 2017 hade [över 50 biosimilarer godkänts](#) genom EMA för användning inom EU. Utredningsrapporterna för dem finns tillgängliga på EMA:s webbplats, på varje läkemedels specifika sida, under fliken "Assessment history".



## Konsekvenser av tillgången till biosimilarer

När marknadsskyddsperioden för referensläkemedlet löpt ut (i regel efter tio år) kan företag börja sälja godkända biosimilarer. I allmänhet förväntas biosimilarer erbjudas till ett lägre pris än deras referensläkemedel. De förväntas därför bli mindre kostsamma för hälso- och sjukvårdssystemen inom EU. Besparingen beror delvis på att biosimilarer följer ett skräddarsytt utvecklingsprogram som bygger på klinisk erfarenhet från referensläkemedlet, vilket gör att onödig upprepning av prekliniska och kliniska studier kan undvikas. En annan anledning kan vara ökad konkurrens på marknaden.

Erfarenheter från de senaste tio åren<sup>11</sup> visar att konkurrens från biosimilarer kan ge fördelar för hälso- och sjukvårdssystemen i EU, eftersom fler behandlingsalternativ kan förbättra patienters tillgång till biologiska läkemedel av bevisad farmaceutisk kvalitet.

# Utbyte, switch och generiskt utbyte på apotek: EMA:s och medlemsstaternas ansvar

## Definitioner

När det gäller biosimilarer och referensläkemedel är det viktigt att hälso- och sjukvårdspersonal är förtrogen med den terminologi som rör utbyte av läkemedel inom EU.

**Utbyte** avser möjligheten att byta ut ett läkemedel mot ett annat läkemedel som förväntas ha samma kliniska effekt. Detta kan innebära att en referensprodukt ersätts med en biosimilar (eller tvärtom), eller att en biosimilar ersätts med en annan biosimilar. Ersättning kan ske genom:

- ▶ **switch**, när förskrivaren beslutar att byta ut ett läkemedel mot ett annat läkemedel med samma behandlingssyfte
- ▶ **generiskt utbyte på apotek**, vilket är den praxis genom vilken ett läkemedel expedieras i stället för ett motsvarande och utbytbar läkemedel på apoteksnivå, utan att förskrivaren konsulteras.

## EMA:s och medlemsstaternas ansvar

I EMA:s vetenskapliga granskning av biosimilarer ges inga rekommendationer om huruvida biosimilaren är utbytbar mot referensläkemedlet, dvs. om referensläkemedlet kan bytas ut mot biosimilaren.

Huruvida utbyte mellan det biologiska referensläkemedlet och biosimilaren ska tillåtas är ett beslut som fattas på nationell nivå. Information om de vetenskapliga utredningar som utförs av EMA:s vetenskapliga kommittéer finns på EMA:s webbplats och kan användas som beslutsunderlag.

Inom EU har medlemsstaterna ansvaret för förskrivningspraxis och råd till förskrivare.

I medlemsstaterna finns de nödvändiga regelverken, och lagar, riktlinjer och råd utfärdas inom medlemsstaternas behörighetsområden.

Som för alla andra läkemedel bör hälso- och sjukvårdspersonal vara noggranna i sina förskrivningsval och ta hänsyn till patientens sjukdomshistoria.

*För frågor som rör praxis för förskrivning eller utbyte kan svar finnas hos nationella myndigheter i de berörda medlemsstaterna (listan finns på [EMA:s webbplats](#)).*

*Varje beslut om utbyte bör fattas av förskrivaren i samråd med patienten och ta hänsyn till eventuella nationella riktlinjer när det gäller förskrivning och användning av biologiska läkemedel.*





## Kommunikation med patienter om biosimilarer

Om patienter har frågor om huruvida ett visst biologiskt läkemedel är en biosimilar kan deras vårdpersonal hitta den informationen i avsnitt 5.1 i produktresumén. I bipacksedeln, som innehåller viktiga rekommendationer till patienterna om hur läkemedlet ska användas, anges ingen information om biosimilaritet. Detta eftersom information om biosimilaritet endast avser läkemedlets utveckling och inte är kopplat till hur det ska användas.

Om en patient som behandlas med en biosimilar i sjukhusmiljö vill ha information om biosimilaren kan de be vårdpersonalen om att få tillgång till bipacksedeln. Alternativt kan den laddas ned från [EMA:s webbplats](#).

Patienter som har frågor om vad en biosimilar är och hur dess säkerhet och effekt garanteras kan använda ett frågor och svar-dokument<sup>12</sup> speciellt framtaget för patienter som finns på [Europeiska kommissionens webbplats](#).

När ett nytt läkemedel godkänns genom EMA publicerar myndigheten också en sammanfattning för allmänheten som förklarar varför läkemedlet har godkänts i EU. Detta dokument (som kallas "sammanfattning av EPAR för allmänheten") finns på varje läkemedels förstasida på EMA:s webbplats i form av ett frågor och svar-dokument, tillgängligt på alla officiella EU-språk. Sammanfattning av EPAR för biosimilarer når man genom att söka på läkemedlets namn på EMA:s hemsida. Som alternativ finns en förteckning över EPARs för alla biosimilarer [på EMA:s webbplats](#).

Flera nationella myndigheter tillhandahåller också information om biosimilarer på de lokala språken.





## EU:s bidrag till lagstiftning om biosimilarer i världen

EU:s lagstiftning om biosimilarer har format utvecklingen av biosimilarer globalt genom att fastställa de grundläggande principer som utvecklingen av biosimilarer bygger på i många andra områden i världen.

Kraven för godkännande av biosimilarer i USA av FDA bygger på samma vetenskapliga grund som inom EU, även om specifika krav kan skilja sig mellan dessa två regioner på grund av att lagtexterna skiljer sig åt. Andra internationella myndigheter såsom Australiens TGA tillämpar direkt de principer som fastställts i EU-lagstiftningen för utveckling och godkännande av biosimilarer.

Världshälsoorganisationen (WHO) har utvecklat sina egna riktlinjer för biosimilarer (som enligt WHO:s terminologi kallas similar biotherapeutic products eller SBP) och biosimiler bestående av monoklonala antikroppar i syfte att ge vägledning till myndigheter över hela världen. Dessa WHO-riktlinjer innehåller många av de vetenskapliga principer som används av EMA och dess vetenskapliga kommittéer i EU:s riktlinjer, eftersom EU-experten varit starkt engagerade i utarbetandet av WHO-riktlinjerna.

EMA fortsätter att dela med sig av de omfattande erfarenheter som gjorts med biosimilarer inom EU med andra myndigheter över hela världen, och deltar i internationella forum, såsom *International Pharmaceutical Regulators Programme*.

# Litteraturhänvisningar

1. Europeiska läkemedelsmyndigheten: 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf). Hämtad 6 mars 2017.

2. Europeiska läkemedelsmyndigheten: 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf). Hämtad 6 mars 2017.

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

4. Europeiska läkemedelsmyndigheten: 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002805.pdf). Hämtad 6 mars 2017.

5. Europeiska läkemedelsmyndigheten: 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003935.pdf). Hämtad 6 mars 2017.

6. Europeiska läkemedelsmyndigheten: Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001391.jsp&mid=WC0b01ac058002958c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001391.jsp&mid=WC0b01ac058002958c). Hämtad 6 mars 2017.

7. Europeiska läkemedelsmyndigheten: 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128688.pdf). Hämtad 6 mars 2017.

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

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

10. Europeiska läkemedelsmyndigheten: 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.pdf). Hämtad 14 mars 2017.

11. IMS Health, The impact on biosimilar competition on price, volume and market share, June 2016. [http://ec.europa.eu/growth/content/impact-biosimilar-competition-price-volume-and-market-share-updated-version-2016-0\\_en](http://ec.europa.eu/growth/content/impact-biosimilar-competition-price-volume-and-market-share-updated-version-2016-0_en). Hämtad 10 april 2017.

12. Europeiska kommissionen: What I need to know about biosimilar medicines. Information till patienter. 2016. [https://ec.europa.eu/growth/content/commission-publishes-qa-biosimilar-medicines-patients-0\\_en](https://ec.europa.eu/growth/content/commission-publishes-qa-biosimilar-medicines-patients-0_en). Hämtad 6 mars 2017

# Förkortningar

<b>ADA</b>	Antikropp riktad mot läkemedlet
<b>ADR</b>	Läkemedelsbiverkning
<b>BMWP</b>	Arbetsgruppen för biosimilarer (EMA:s arbetsgrupp bestående av EU-experter på biosimilarer)
<b>CHMP</b>	Kommittén för humanläkemedel (EMA:s vetenskapliga kommitté bestående av EU-experter som granskar och rekommenderar godkännande för försäljning)
<b>DNA</b>	Deoxiribonukleinsyra
<b>EMA</b>	Europeiska läkemedelsmyndigheten
<b>EPAR</b>	Europeisk offentlig utredningsrapport
<b>EU PAS-registret</b>	EU-register som omfattar studier efter godkännandet
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i> (USA:s tillsynsmyndighet för läkemedel)
<b>GMP</b>	God tillverkningssed
<b>INN</b>	Internationellt generiskt namn
<b>PASS</b>	Säkerhetsstudie efter det att produkten godkänts
<b>PD</b>	Farmakodynamik
<b>PK</b>	Farmakokinetik
<b>PRAC</b>	Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (EMA:s vetenskapliga kommitté bestående av EU-experter inom läkemedelssäkerhet)
<b>PSUR</b>	Periodiska säkerhetsrapporter
<b>RMP</b>	Riskhanteringsplan
<b>SBP</b>	<i>Similar biotherapeutic products</i> (WHO-term för biosimilarer)
<b>SmPC</b>	Produktresumé (EU:s förskrivningsinformation)
<b>TGA</b>	<i>Therapeutic Goods Administration</i> (Australiens tillsynsmyndighet för läkemedel)
<b>WHO</b>	Världshälsoorganisationen

<b>Antikropp riktad mot läkemedlet</b>	Antikroppar producerade av kroppens immunsystem mot en aktiv substans (i synnerhet stora molekyler, såsom proteiner). Antikroppar riktade mot ett läkemedel kan leda till att läkemedlet förlorar i effekt eller till immunologiska reaktioner.
<b>Bioekvivalens</b>	När två läkemedel frigör samma aktiva substans i kroppen med samma hastighet och i samma utsträckning under liknande förhållanden.
<b>Biosimilaritet</b>	Påvisande av en stor likhet med ett biologiskt referensläkemedel när det gäller struktur, biologisk aktivitet, effekt, säkerhet och immunogenicitet, huvudsakligen baserat på omfattande jämförbarhetsstudier.
<b>Bioteknik</b>	Teknik som bygger på biologiska system, levande organismer eller delar av levande organismer (till exempel gener eller enzymer) för att tillverka en särskild produkt. Ett läkemedel som är framställt genom bioteknik har ofta tagits fram genom att en gen introducerats i celler som därigenom kan producera ett önskat protein.
<b>Centrala proceduren</b>	Process för godkännande av läkemedel som innebär en central ansökan, utvärdering och, för framgångsrika ansökningar, ett centralt tillstånd som gäller inom hela Europeiska unionen. Den centrala proceduren är obligatorisk för vissa typer av läkemedel, bl.a. de som tillverkas genom bioteknik och läkemedel för särskilda tillstånd som t.ex. cancer, neurodegeneration och autoimmuna sjukdomar.
<b>Extrapolering</b>	Applivering av effekt- och säkerhetsdata från en indikation för vilken biosimilaren har testats kliniskt till att även omfatta en annan indikation som är godkänd för referensläkemedlet.
<b>Farmakodynamiska studier</b>	Studier av de biokemiska och fysiologiska effekterna av ett läkemedel i kroppen, inklusive verkningsmekanismen.
<b>Farmakokinetiska studier</b>	Studier av hur ett läkemedel bearbetas av kroppen, inklusive dess absorption, distribution, biotransformation och utsöndring.
<b>Generiskt utbyte på apotek</b>	Praxis genom vilken ett läkemedel expedieras i stället för ett motsvarande och utbytbart läkemedel på apoteksnivå, utan att förskrivaren konsulteras.
<b>Glykosylering</b>	Ändring av ett protein efter att det producerats, vilket innebär tillsats av kolhydratgrupper (socker). Beroende på vilken mängd och typ av socker som tillsätts kan den biologiska aktiviteten förändras.
<b>INN</b>	Internationellt generiskt namn, ett unikt namn som identifierar aktiva substanser. Förteckningen över internationella generiska namn, som är globalt erkänd och offentlig egendom, förvaltas av WHO.

---

\* Definitionerna i detta dokument och ordlistan är beskrivningar, inte reglerade definitioner.

<b>Jämförbarhet</b>	Omfattande jämförelse av en biosimilar med dess referensläkemedel för att utesluta alla väsentliga skillnader mellan dem i fråga om struktur och funktion. Denna vetenskapliga princip används rutinmässigt i samband med ändringar i tillverkningsprocessen av läkemedel framställda med hjälp av bioteknik för att säkerställa att ändringen inte påverkar säkerheten och effekten.
<b>Läkemedelsbiverkning</b>	Oönskad medicinsk händelse efter användning av ett läkemedel. Misstänkta läkemedelsbiverkningar är sådana som har rapporterats till myndigheterna men där det inte fastställts att de orsakats av läkemedlet.
<b>Mikroheterogenitet</b>	Mindre molekylvariation mellan biologiska ämnen på grund av naturliga biologiska variationer och mindre ändringar i tillverkningsmetoden.
<b>Periodiska säkerhetsrapporter</b>	Rapport som företag som säljer läkemedel inom EU måste lämna in till tillsynsmyndigheterna regelbundet (t.ex. var sjätte månad) och som innehåller nya rapporter om misstänkta läkemedelsbiverkningar.
<b>Posttranslationell modifiering</b>	Ändring av ett protein efter att det producerats, vilket innebär att molekyler eller molekylgrupper, t.ex. fosfater eller kolhydrater (socker) binder till proteinet.
<b>Referensläkemedel</b>	Ett biologiskt läkemedel som godkänts i EU, utvalt av ett företag som utvecklar en biosimilar som referens för omfattande jämförelse av kvalitet, säkerhet och effekt.
<b>Rekombinant DNA-teknik</b>	Teknik som innebär en kombination av DNA-sekvenser som inte förekommer naturligt, t.ex. införande av en gen för produktion av ett terapeutiskt protein.
<b>Säkerhetsövervakning av läkemedel</b>	Åtgärder för att upptäcka och bedöma biverkningar och andra effekter vid användning av läkemedel.
<b>Specifikationer</b>	Gränsvärden för viktiga kvalitetsegenskaper som en aktiv substans eller ett färdigt läkemedel måste uppfylla.
<b>Switch</b>	När förskrivaren beslutar att byta ut ett läkemedel mot ett annat läkemedel med samma behandlingssyfte.
<b>Utbyte</b>	Avser möjligheten att ersätta ett läkemedel mot ett annat läkemedel som förväntas ha samma kliniska effekt.







#### **Europeiska läkemedelsmyndigheten**

Domenico Scarlattilaan 6  
1083 HS Amsterdam  
The Netherlands

Address for visits and deliveries:  
Refer to [www.ema.europa.eu/how-to-find-us](http://www.ema.europa.eu/how-to-find-us)

**Tfn** +31 (0)88 781 6000

**Frågor skickas till** [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)

**[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)**