



# LÆGEMIDDELSTYRELSEN

DANISH MEDICINES AGENCY

Dato 8. januar 2016

Sagsnr. 2016010858

Til: Sundheds- og ældreministeriet

## Notat om biosimilære lægemidler – bidrag til besvarelse af SUU alm. del spm. 168

### *Indledning*

Et biologisk lægemiddel er et lægemiddel, der indeholder et eller flere aktive stoffer, som er dannet af eller afledt af en biologisk kilde, fx cellekulturer. Lægemidlets kompleksitet og den måde, det fremstilles på, kan medføre en vis variation i molekyler af samme aktive stof, navnlig mellem forskellige batcher af lægemidlet. Det gælder for både biosimilære og originale biologiske lægemidler. Et biosimilært lægemiddel er et biologisk lægemiddel, som indeholder én version af et allerede godkendt biologisk lægemiddel - det såkaldte "referencelægemiddel". Referencelægemidlet skal være godkendt i EU, og patent/beskyttelsestiden er udløbet. Der skal være påvist høj grad af lighed (similaritet) mellem det biosimilære lægemiddel og referencelægemidlet ved sammenlignende undersøgelser af den farmaceutiske kvalitet, inklusiv den molekylære struktur og funktion, sikkerhed og effekt. Kun et biosimilært lægemiddel, som opfylder lovgivningens krav til dokumentation for kvalitet, sikkerhed og virkning bliver godkendt. Et biosimilært lægemiddel godkendes ved en fællesskabsmarkedsføringstilladelse, der udstedes af Europa-Kommissionen på baggrund af en udtalelse fra Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP) hos Det Europæiske Lægemiddelagentur. Markedsføringstilladelsen gælder i hele EU/EØS.

Et biosimilært lægemiddel kan således kun være "lignende", men ikke identisk med referencelægemidlet. Der kan være små forskelle i molekylestrukturen. Det samme gælder dog også for en batch af et originalt lægemiddel, som ikke kan være fuldstændig identisk med den forudgående batch. Ved godkendelsen af et biosimilært lægemiddel er der krav om, at det skal have været påvist, at kvalitet, sikkerhed og effekt af det biosimilære lægemiddel og referencelægemidlet ikke er forskellige. Som ved godkendelse af andre lægemidler er det et krav, at forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet er gunstigt.

### *Behandling med biosimilære lægemidler*

Behandling med biosimilære lægemidler kan blive aktuel i forskellige situationer, herunder følgende:

- a) Patienter, som ikke tidligere har modtaget behandling med et biosimilært lægemiddel
- b) Patienter, som oplever behandlingssvigt ved anden biologisk behandling
- c) Patienter i aktuel stabil behandling med referencelægemidlet
- d) Gentagne skift mellem lægemidler (biosimilære lægemidler og referencelægemiddel)

Lægemiddelstyrelsen kan hertil bemærke følgende:

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

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

Ad c. Det er Lægemiddelstyrelsens opfattelse, at der ikke findes tilstrækkelige data, som med stor styrke understøtter eller afviser muligheden for behandlingsskift for patienter i aktuell stabil behandling. Fra et videnskabelig perspektiv findes der ingen data, som påviser, at skifte til et biosimilært lægemiddel kan medføre behandlingssvigt. Der er ikke holdepunkter for, at patienten vil opleve en anden effekt ved skifte til et biosimilært lægemiddel, da det biosimilære lægemiddel kun kan blive godkendt, hvis det vurderes at have samme effekt som referencelægemidlet. Sandsynligheden for, at der optræder nye eller flere bivirkninger er meget lille, da det biosimilære lægemiddel skal vurderes at være lige så sikkert som referencelægemidlet for at blive godkendt (som biosimilært lægemiddel) i EU.

Der findes til gengæld en voksende mængde data, som viser, at skifte til lignende præparater (både originale og biosimilære lægemidler) ikke medfører problemer.

Ad d. Det er Lægemiddelstyrelsens opfattelse, at der ikke findes tilstrækkelige data, som med stor styrke understøtter eller afviser gentagne skift mellem biosimilære lægemidler og referencelægemidler.

Samlet set er det Lægemiddelstyrelsens opfattelse, at der generelt set ikke er data, som taler imod at skifte mellem originale biologiske lægemidler og biosimilære lægemidler eller biosimilære lægemidler indbyrdes, så længe de har det samme referencelægemiddel som grundlag for godkendelsen, såfremt der etableres den fornødne kliniske monitorering.

#### *Patientens mulighed for at fortsætte med biologiske lægemidler*

Til behandling skal der indhentes et informeret samtykke fra patienten, jf. sundhedslovens §§ 15 og 16. Det er ifølge Styrelsen for Patientsikkerhed også tilfældet ved overgang fra et biologisk lægemiddel til et biosimilært lægemiddel. Patienten har ret til at få information om sin helbredstilstand og om behandlingsmulighederne, herunder om risiko for komplikationer og bivirkninger. Informationen skal omfatte oplysninger om relevante forebyggelses-, behandlings- og plejemuligheder, herunder oplysninger om andre lægefagligt forsvarlige behandlingsmuligheder, samt oplysninger om konsekvenserne af, at der ingen behandling iværksættes. Informationen skal være mere omfattende, når behandlingen medfører nærliggende risiko for alvorlige komplikationer og bivirkninger. Styrelsen for Patientsikkerhed har oplyst, at lægen ved en ønsket omlægning til behandling med biosimilære lægemidler bør redegøre for baggrunden for lægens vurdering, herunder bl.a. gøre patienten opmærksom på behandlingens effektivitet set i forhold til den igangværende behandling, og om behandlingen medfører en øget risiko for komplikationer og bivirkninger.

Det er den ordinerende læge, som har ansvaret for den konkrete ordination og indhentelse af informeret samtykke til behandling, mens regionen som sygehusejer har det overordnede ansvar for de faglige rammer for behandlingen, herunder hvilke lægemidler der gøres tilgængelige på sygehuse. Styrelsen for Patientsikkerhed har oplyst, at patienten ikke har ret til at kræve en bestemt behandling, og at det er et grundlæggende princip, at det er lægen, som er ansvarlig for at vurdere hvilken behandling, der er behov for, og tilbyde patienten denne. Hvis patienten afviser at overgå til en behandling, må lægen tage stilling til, om der kan tilbydes anden behandling. En læge på et regionalt sygehus vil efter styrelsens opfattelse almindeligvis kun kunne tilbyde en medicinsk behandling, der indgår i det sortiment, som er til rådighed i den pågældende region.

#### *Handlingsplanen og fokus på overvågning af sikkerheden ved biologiske lægemidler*

Ministeren har i september 2015 udsendt "Handlingsplan om bedre overvågning af biologiske lægemidler, biosimilære lægemidler og vacciner 2015-2016".

Formålet med handlingsplanen er at fremme en produktspecifik og dermed bedre overvågning af biologiske lægemidler, biosimilære lægemidler og vacciner (BBV) – for at sikre større patientsikkerhed ved brugen af disse lægemidler. I dag vanskeliggøres den konkrete produktovervågning af, at de fleste bivirkningsindberetninger vedrørende BBV ikke indeholder oplysninger om lægemidlets navn og batchnummer, eller kun indeholder den ene af disse oplysninger (typisk lægemidlets navn).

Handlingsplanen indeholder 4 indsatsområder:

1. Konkrete aktiviteter til fremme af en overvågning af BBV på produktniveau. Dette skal ske ved at bivirkningsindberetninger indeholder oplysning om lægemidlets navn og batchnummer.
2. Informationsindsats der - dels fremmer sundhedspersoners forståelse for nødvendigheden af en produktspecifik overvågning af BBV – dels fremmer borgernes tryghed ved brug af BBV.
3. Fremme af digitale løsninger på sygehuse og i lægepraksis, der kan lette sundhedspersoners bivirkningsindberetninger af BBV (og andre lægemidler).
4. Særlig fokus i Lægemiddelstyrelsen på at overvåge sikkerheden ved brug af BBV.

Ad 1. Ministeren har udstedt en ny bekendtgørelse (nr. 1823 af 15. december 2015) om indberetning af bivirkninger ved lægemidler, der er trådt i kraft 1. januar 2016.

Bekendtgørelsen indeholder en ny regel om, at en bivirkningsindberetning fra en læge, tandlæge eller jordemoder så vidt muligt skal indeholde oplysninger om lægemidlets navn og batchnummer, når indberetningen vedrører et biologisk lægemiddel, der fremgår af en liste, som er udarbejdet af Lægemiddelstyrelsen og offentliggøres på styrelsens hjemmeside. Listen er dynamisk og vil løbende blive opdateret. Kravene til indholdet af en bivirkningsindberetning fremgår af bekendtgørelsens § 7.

Styrelsen for Patientsikkerhed har ændret bekendtgørelsen om autoriserede sundhedspersoners patientjournaler. I den forbindelse er der indføjet en ny bestemmelse om, at patientjournalen skal indeholde oplysninger om et ordineret biologisk lægemidlets navn og batchnummer, når lægemidlet fremgår af en liste, der udarbejdes og ajourføres af Lægemiddelstyrelsen. Listen stilles til rådighed for Styrelsen for Patientsikkerhed, der offentliggør den på sin hjemmeside.

Disse tiltag skal medvirke til at sikre en målrettet og produktspecifik overvågning af biologiske lægemidler (herunder biosimilære lægemidler) for at sikre tryk og sikker patientbehandling med disse lægemidler.

Ad 2. På Lægemiddelstyrelsens hjemmeside kan interesserede i øvrigt også finde svar på "Oftestillede spørgsmål om biologiske og biosimilære lægemidler".

Lægemiddelstyrelsen er ved at udarbejde informationsmateriale målrettet patienter og patientforeninger såvel som informationsmateriale til læger og andre sundhedspersoner. Styrelsen har i november 2015 afholdt møde med patientforeninger for at afdække behovet for information om BBV.

Ad 4. Den særlige overvågning af sikkerheden vil i første omgang koncentrere sig om biosimilære lægemidler og deres referencelægemidler og vil konkret udmønte sig i følgende aktiviteter:

- Biosimilære lægemidler og deres referencelægemidler er tilføjet på Lægemiddelstyrelsens fortegnelse over lægemidler, hvor læger, tandlæger og jordemødre skal indberette alle formodede bivirkninger (bortset fra formodede bivirkninger som følge af medicineringsfejl) til Lægemiddelstyrelsen. Fortegnelsen er offentliggjort på styrelsens hjemmeside. Denne fortegnelse henviser til de lægemidler, hvor ikke kun formodede alvorlige bivirkninger og uventede bivirkninger, men alle formodede bivirkninger (bortset fra formodede bivirkninger som følge af medicineringsfejl), skal indberettes til Lægemiddelstyrelsen (skærpet indberetningspligt).
- Alle indberetninger vedrørende biosimilære lægemidler og deres referencelægemidler kvalitets-sikres ved modtagelsen. For de lægemidler, hvor en bivirkningsindberetning fra en læge, tandlæge eller jordemoder så vidt muligt skal indeholde oplysninger om lægemidlets navn og batchnummer, gælder, ud over den rutinemæssige kvalitetssikring, at det sikres, at produktnavn og batchnummer er oplyst. Såfremt oplysningerne ikke fremgår af indberetningen, indhentes disse så vidt muligt. Det fremgår af § 5 i bekendtgørelsen om indberetning af bivirkninger ved læge-

midler, at læger, tandlæger og jordemødre efter anmodning fra Lægemiddelstyrelsen skal udlevere oplysninger fra journaler, obduktionserklæringer og andet lignende dokumentationsmateriale til brug for styrelsens behandling af bivirkningsindberetninger. Lægemiddelstyrelsen kan således kræve at få udleveret oplysninger om produktnavn og batchnummer til brug for behandling af bivirkningsindberetninger.

- Lægemiddelstyrelsen har særlig fokus på overvågning af bivirkninger ved biosimilære lægemidler og deres referencelægemidler, herunder ved skift mellem biosimilære lægemidler og referencelægemidler. Der laves kvartalsvise udtræk fra Lægemiddelstyrelsens bivirkningsdatabase vedrørende nye indberetninger om formodede bivirkninger ved biosimilære lægemidler og deres referencelægemidler. Herefter gennemgås alle indberetningerne med henblik på at identificere signaler om nye bivirkninger eller ændrede risici ved lægemidlerne og vurdering af, om der skal iværksættes yderligere undersøgelser.

Bivirkningsoversigter fra gennemgangen af de kvartalsvise udtræk offentliggøres i "Nyt om Bivirkninger". Første gennemgang vil omhandle 4. kvartal af 2015 og vil blive præsenteret i februar 2016.