

**TLV**

---

TANDVÅRDS- OCH

LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

---



**LÄKEMEDELSVERKET**  
MEDICAL PRODUCTS AGENCY

# **Producentoberoende information om biosimilarer**

*Citera gärna denna rapport, men glöm inte att uppge källa:  
Producentoberoende information om biosimilarer, 2017, Tandvårds- och  
läkemedelsförmånsverket.*

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, november, 2017  
Författare: Sara Dalin & Therese Gennevall  
Diarienummer: 3411/2017

Postadress: Box 22520, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 18, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

# Förord

---

I december 2016 gav regeringen Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) och Läkemedelsverket i uppdrag att utifrån respektive verksamhetsområde ta fram kunskapsunderlag till vården om biosimilarer och hur de kan användas på bästa sätt.

TLV har i arbetet med uppdraget använt erfarenheter som skaffades i samband med arbetet med TLV:s tidigare rapport ”Analys av marknaden för biologiska läkemedel med konkurrens av biosimilarer” från 2016 samt samverkat med landsting och samarbetspartnern i det nuvarande uppdraget, Läkemedelsverket.

Läkemedelsverket har i sitt arbete med uppdraget utgått från gällande lagstiftning och framtagna riktlinjer avseende biosimilarer. Merparten av biosimilarerna godkänns för marknadsföring i hela EU och informationsmaterial som tagits fram av Europeiska läkemedelsmyndigheten och EU-kommissionen har beaktats.

Målet har varit att i enlighet med uppdraget tillhandahålla producentoberoende kunskapsunderlag om biologiska läkemedel som innehåller medicinsk information och en redovisning av kostnadsskillnader. Myndigheternas gemensamma förhoppning är att dessa underlag ska fungera som stöd till vården i beslut kring användning av biosimilarer.

Denna rapport omfattar kunskapsunderlagen i två separata delar. Kunskapsunderlagen kommer att publiceras och finnas tillgängliga på respektive myndighets webbplats.

Sofia Wallström  
Generaldirektör  
Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

Catarina Andersson Forsman  
Generaldirektör  
Läkemedelsverket

## Termer och begrepp

---

**Aktiv substans** – beståndsdel i ett läkemedel som ger det dess medicinska effekt.

**AUP** – apoteksaktörens utförsäljningspris i kronor.

**Batch/batchnummer** – batch betyder tillverkningsbatch och batchnummer är den siffer- och/eller bokstavskombination som identifierar och gör att man kan spåra en viss tillverkningsbatch.

**Beredningsform** – olika former för hur ett läkemedel kan tillföras kroppen, till exempel via tablett, injektionsvätska eller plåster.

**Biologiskt läkemedel** – ett biologiskt läkemedel är ett preparat vars aktiva substans har producerats i eller renats fram ur material av biologiskt ursprung (levande celler eller vävnad).

**Biosimilar** – är ett biologiskt läkemedel som innehåller en version av den aktiva substans som finns i ett redan godkänt biologiskt läkemedel (referensläkemedlet). För att en biosimilar ska godkännas krävs att den är jämförbar med referensläkemedlet avseende kemiska egenskaper (till exempel molekylstruktur och föroreningar), biologisk aktivitet och den ska även ha likvärdiga egenskaper avseende farmakokinetik och farmakodynamik samt likvärdig säkerhet och effekt.

**DDD – Definierad dygnsdos** – DDD för ett läkemedel är den förmodade medeldosen till vuxna vid underhållsbehandling vid läkemedlets huvudindikation. Det är en så kallad teknisk jämförelsenhet som möjliggör jämförelser av läkemedelsförskrivning över tiden och mellan olika områden, t ex länder.

**Generiskt läkemedel** – läkemedel med samma aktiva substans som ett referensläkemedel och där läkemedlet har visats likvärdiga och de har samma beredningsform och samma styrka.

**Godkänd indikation** – det sjukdomstillstånd för vilket ett läkemedel godkännts för marknadsföring av Läkemedelsverket eller den europeiska motsvarigheten, European Medicines Agency (EMA).

**Immunogenicitet** – är egenskapen hos en substans att ge upphov till ett immunsvär. Biologiska läkemedel kan ge upphov till antikroppar som kan vara neutraliserande och leda till att läkemedlet får sämre eller ingen effekt.

**Läkemedelsförmånerna** – ett läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna är subventionerat och ingår i högkostnadsskyddet vilket begränsar hur mycket en kund behöver betala för sina läkemedel.

**Nyinsättning** – första gången en patient behandlas med en viss substans.

**Periodens vara** – den läkemedelsförpackning som är tillgänglig, har lägst pris inom varje utbytesgrupp och förpackningsstorleksgrupp och som apoteken ska erbjuda sina kunder. Periodens vara utses av TLV.

**Off label** – användning av godkända läkemedel utanför godkänd indikation.

**Originalläkemedel** – det första läkemedlet på marknaden som innehåller en viss aktiv substans. Dessa läkemedel har patentskydd och utsätts därmed inte för konkurrens av generiska motsvarigheter under ett antal år.

**Referensläkemedel** – ett läkemedel som sedan tidigare finns godkänt för försäljning som baseras på fullständig dokumentation avseende effekt och säkerhet. Inför ansökan om godkännande för ett annat läkemedel innehållande samma aktiva substans, generika eller biosimilar, görs jämförelser mot ett referensläkemedel för att visa likvärdig effekt och säkerhet.

**Rekvisitionsläkemedel** – läkemedel som används inom slutenvården.

**Slutenvård** – ett annat ord för den vård och behandling (exempelvis läkemedelsbehandling), som sker med patienten inlagd på sjukhus.

**Subvention** – den del av kostnaden för ett läkemedel, en tandvårdsåtgärd eller en förbrukningsartikel som staten betalar.

**Switch** – ett av förskrivare initierat byte mellan referensläkemedel och biosimilar eller mellan olika biosimilarer hos patienter under pågående behandling. Multipel switch innebär flera byten mellan biosimilar och referensläkemedel eller mellan biosimilarer.

**Syntetiskt läkemedel** – kemiskt framställda läkemedel, i motsats till biologiska läkemedel som har biologiskt ursprung.

**Utbytbara läkemedel** – läkemedel som LäkeMedelsverket har bedömt är utbytbara med varandra eftersom de innehåller samma aktiva substans, i samma beredningsform och med samma styrka och ger samma medicinska effekt.

**Öppenvård** – vård som sker utanför sjukhus. När det gäller läkemedelsbehandling innebär det att patienten hämtar ut läkemedel på recept för användning utanför sjukhus (jmf slutenvård).

# 1 Kunskapsunderlag till vården om biosimilarer

---

Den första biosimilaren godkändes redan 2006. I Sverige har diskussionen om biosimilarer tagit fart först under de senaste åren. En förklaring till detta är att storsäljande biologiska läkemedel nyligen har eller inom ett par år kommer att utsättas för konkurrens från biosimilarer.

Förutsättningarna för att åstadkomma en effektiv prissättning och en kostnadseffektiv användning av biologiska läkemedel och biosimilarer är nära förknippade med frågor om information, utbyte, patientsäkerhet och finansiering. TLV konstaterade i den rapport om marknaden för biologiska läkemedel som publicerades i juni 2016 att utöver frågan om hur förskrivare och patienter ställer sig till utbyte mellan ett referensläkemedel och biosimilar, är även tillgången till information och möjligheten att göra informerade val en central fråga.

## 1.1 Uppdrag

I regleringsbrevet för budgetåret 2017<sup>1</sup> fick TLV i uppdrag att tillsammans med Läke-medelsverket ta fram producentoberoende information i form av kunskapsunderlag till vården rörande biosimilarer och hur de kan användas på bästa sätt i vården. Av uppdraget framgår att:

*TLV ska tillsammans med Läke-medelsverket, utifrån sina respektive verksamhetsområden, ta fram kunskapsunderlag till vården rörande biosimilarer och hur de kan användas på bästa sätt i vården. Kunskapsunderlagen ska innehålla aktuell information om biosimilarer som belyser deras effekt, säkerhet och kliniska användning och där det är möjligt och relevant i relation till motsvarande originalläkemedel. Syftet är att vården ska få tillgång till relevant producentoberoende kunskapsunderlag och stöd kring biologiska läkemedel på ett lättillgängligt sätt. På så sätt kan en mer kostnadseffektiv användning av läkemedel där det finns konkurrens i form av biosimilarer stimuleras. För att uppnå detta ska TLV även tillhandahålla information om skillnader i kostnader mellan dessa läkemedel till beslutsfattare i vården.*

*TLV ska, för båda myndigheters räkning, redovisa uppdraget till Regeringskansliet (Socialdepartementet) senast den 30 november 2017.*

---

<sup>1</sup> Regleringsbrev för budgetåret 2017 avseende Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, S2016/07779/RS, 2017, 2016-12-20

## 1.2 Syfte, innehåll och avgränsning

Syftet med rapporten och kunskapsunderlagen är att tillhandahålla producentoberoende och faktabaserad information till vården som ett stöd vid användning av biologiska läkemedel där det finns konkurrens av biosimilarer. TLV noterade i arbetet med den tidigare rapporten<sup>2</sup> en avsaknad av denna typ av producentoberoende information och att den information som fanns tillhandahölls av olika aktörer på marknaden. Därför var också ett av TLV:s förslag till åtgärder för en effektiv priskonkurrens framtagande av producentoberoende information.

Läkemedelsverket har tagit fram ett kunskapsunderlag som innehåller information om biosimilarer som belyser deras effekt och säkerhet i relation till motsvarande referensläkemedel utifrån godkännandeprocessen. TLV:s kunskapsunderlag innehåller information om användningen och kostnader för de substanser med störst försäljningsvärde där det under de senaste åren lanserats biosimilarer samt en beskrivning av de områden där det inom de kommande åren väntas konkurrens av biosimilarer och där besparingspotentialen är stor.

## 1.3 Metod

TLV och Läkemedelsverket har i samarbete sammanställt varsitt kunskapsunderlag. Utöver att myndigheterna diskuterat innehållet sinsemellan har TLV även via en enkät ställt frågor till landstingen om behovet av information om biologiska läkemedel och biosimilarer.

I det underlag som Läkemedelsverket tagit fram sammanfattas information om effekt och säkerhet. Underlaget beskriver godkännandeprocessen och hur man utifrån denna kan dra slutsatser om effektivitet och säkerhet hos biosimilarer. Även publicerade studier av byte mellan referensprodukt och biosimilar under pågående behandling, så kallad switch, har analyserats.

För att göra en beskrivning av kostnadsutvecklingen för biologiska läkemedel där det finns konkurrens av biosimilarer har TLV analyserat försäljningsstatistik från E-hälsomyndigheten.

## 1.4 Tillgång till kunskapsunderlagen

Kunskapsunderlagen kommer att finnas tillgängliga på respektive myndighets webbplats med möjlighet till utskrift.

---

<sup>2</sup> Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket. *Analys av marknaden för biologiska läkemedel med konkurrens av biosimilarer*: 2016. Tillgänglig: [https://www.tlv.se/Upload/Ovrigt/Rapport\\_160615\\_biosimilarer.pdf](https://www.tlv.se/Upload/Ovrigt/Rapport_160615_biosimilarer.pdf)

## 1.5 Övergripande slutsatser

En biosimilar är en version av ett biologiskt läkemedel som bedöms ha likvärdig nytta-risk-balans som referensprodukten avseende de indikationer som biosimilaren är godkänd för. Det är därför ur ett regulatoriskt perspektiv okontroversiellt att välja en biosimilar vid nyinsättning av ett biologiskt läkemedel efter sedvanlig klinisk bedömning och information till patienten.

Det finns heller inga hinder för läkare att byta mellan biosimilar och referensprodukt under pågående behandling (switch) när sjukdomen är i stabil fas och patienten är välinformerad. Tillsvidare rekommenderas inte upprepade byten mellan biosimilar och referensprodukt, en bedömning som främst grundas på att risken för immunologiska reaktioner vid frekventa byten är ofullständigt belyst. Ytterligare klinisk erfarenhet och relevanta studier behövs för att bringa klarhet inom detta område.

Marknaden för biologiska läkemedel uppgick till närmare 11 miljarder kronor i Sverige år 2016, vilket motsvarar drygt en fjärdedel av den totala läkemedelsmarknaden. Ur ett samhällsekonomiskt perspektiv kan användning av biosimilarer ge minskade kostnader och potentiellt ge möjlighet för fler patienter att få behandling med biologiska läkemedel. Av de storsäljande läkemedlen som utsatts för konkurrens under de senaste åren har lanseringen av biosimilarer för TNF- $\alpha$ -hämmarna infliximab och etanercept resulterat i lägre behandlingskostnader och ökad behandling. Detta tack vare att switch i hög grad har skett till den mest kostnadseffektiva produkten. Det finns dock exempel på läkemedelsområden som inte haft samma utveckling vid lansering av biosimilarer, ett exempel är substansen insulin glargin som används vid behandling av diabetes.

Inom de kommande åren väntas ytterligare lanseringar av biosimilarer inom områden där försäljningen är hög och där det är viktigt att främja konkurrensen för att möjliggöra lägre behandlingskostnader.

Information och utbildning om biologiska läkemedel och biosimilarer till patienter, förskrivare och beslutsfattare är viktig. Kunskapsunderlagen innehållande oberoende information som tagits fram i detta uppdrag kan användas i detta syfte.



# Innehåll

---

<b>Förord</b> .....	<b>3</b>
<b>Termer och begrepp</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Kunskapsunderlag till vården om biosimilarer</b> .....	<b>6</b>
1.1 Uppdrag .....	6
1.2 Syfte, innehåll och avgränsning .....	7
1.3 Metod .....	7
1.4 Tillgång till kunskapsunderlagen .....	7
1.5 Övergripande slutsatser .....	8
<b>Del 1 Godkännande och uppföljning av biosimilarer</b> .....	<b>11</b>
<b>Sammanfattning</b> .....	<b>12</b>
<b>Summary in English</b> .....	<b>13</b>
<b>2 Vad är ett biologiskt läkemedel?</b> .....	<b>14</b>
<b>3 Vad är en biosimilar?</b> .....	<b>15</b>
<b>4 Hur godkänns biologiska läkemedel och biosimilarer?</b> .....	<b>16</b>
4.1 Immunogenicitet .....	17
4.2 Extrapolering till annan indikation .....	17
<b>5 Hur följs biologiska läkemedel upp efter godkännande?</b> .....	<b>19</b>
5.1 Säkerhetsövervakning .....	19
5.2 Riskhanteringsplan .....	19
5.3 Spontanrapportering av läkemedelsbiverkningar och periodiska säkerhetsrapporter .....	20
5.4 Ytterligare övervakning och svart triangel .....	20
<b>6 Inom vilka terapiområden används biosimilarer?</b> .....	<b>21</b>
<b>7 Vad är skillnaden mellan generiska läkemedel och biosimilarer?</b> .....	<b>22</b>
<b>8 Byte från referensläkemedel till biosimilar under pågående behandling – ”switch”</b> .....	<b>24</b>
8.1 Kliniska studier relaterade till ”switch” .....	24
<b>9 Utbytbarhet på apotek</b> .....	<b>26</b>
<b>10 Var hittar jag producentoberoende information om biosimilarer?</b> .....	<b>27</b>
<b>Referenser</b> .....	<b>29</b>
<b>Del 2 Biosimilarer i den svenska sjukvården – en beskrivning av användning och kostnader</b> .....	<b>34</b>

<b>Sammanfattning</b> .....	<b>35</b>
<b>Summary in English</b> .....	<b>36</b>
<b>11 Användning av biosimilarer i den svenska sjukvården</b> .....	<b>37</b>
11.1 Användning av nya biosimilarer .....	38
11.1.1 Infliximab .....	40
11.1.2 Insulin glargin .....	43
11.1.3 Etanercept .....	45
11.2 Kommande biosimilarer .....	50
11.3 Områdets framtida utmaningar .....	51
11.3.1 Mutipel switch .....	51
11.3.2 Biosimilarer inom nya användningsområden .....	52
<b>12 Uppgifter om aktuella kostnader</b> .....	<b>53</b>
<b>Referenser</b> .....	<b>54</b>
<b>Appendix</b> .....	<b>55</b>
Norge .....	55
Finland .....	55
Danmark.....	56

# Del 1                      Godkännande och uppföljning av biosimilarer

Information om biosimilarer från Läkemedelsverket

# Sammanfattning

---

- En biosimilar är ett biologiskt läkemedel som innehåller en version av den aktiva substans som finns i ett redan godkänt biologiskt läkemedel (referensläkemedlet). Eftersom biologiska läkemedel är tillverkade i levande organismer kan små skillnader förekomma mellan en biosimilar och referensläkemedlet. Sådana naturliga variationer förekommer hos alla biologiska läkemedel och stränga kontroller finns på plats för att säkerställa att de inte påverkar läkemedlets effekt och säkerhet. Biosimilarer finns godkända för marknadsföring sedan 2006.
- Biosimilarer godkänns enligt samma normer för farmaceutisk kvalitet som gäller för alla biologiska läkemedel inom EU. Dessutom krävs omfattande fysikalisk-kemiska och biologiska jämförelser med referensläkemedlet. Genom att enligt förbestämda kriterier visa strukturell och funktionell jämförbarhet i sådana studier kan man för en biosimilar förlita sig på erfarenheterna av säkerhet och effekt från referensläkemedlet och man behöver endast göra begränsade kliniska studier. Dock krävs studier på människa som visar likvärdighet mellan biosimilar och referensläkemedel avseende farmakokinetik (PK) och farmakodynamik (PD)
- För en biosimilar görs kliniska studier ofta på en utvald indikation, och om resultatet avseende kinetik, säkerhet (inkluderande immunogenicitet) och effekt är likvärdigt med referensläkemedlet kan säkerhets- och effektdata extrapoleras till andra indikationer som är godkända för referensläkemedlet, förutsatt att de visade resultaten är relevanta även för de andra indikationerna.
- Val mellan referensläkemedel och biosimilar vid start av behandling såväl som eventuell ändrad förskrivning under pågående behandling (switch) mellan referensprodukt och biosimilar, görs i Sverige av förskrivande läkare i samråd med patienten. Nationella och regionala behandlingsrekommendationer ger anvisningar om vilka faktorer som bör beaktas vid dessa beslut.
- Tillsvidare rekommenderas inte upprepade byten mellan biosimilar och referensprodukt (multipel switch), en bedömning som främst grundas på att risken för immunologiska reaktioner vid frekventa byten är ofullständigt belyst. Ytterligare klinisk erfarenhet och relevanta studier behövs för att bringa klarhet inom detta område.
- Utbytbarhet på apotek beslutas av Läkemedelsverket och hittills har inte någon biosimilar bedömts som utbytbar. Bedömningen grundar sig främst på att risk för immunologiska reaktioner vid frekventa byten är ofullständigt belyst.

## Summary in English

---



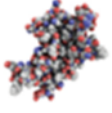
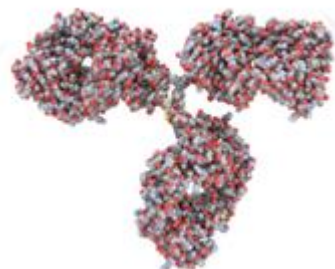
- A biosimilar is a biological medicine containing a version of the active substance included in another biological medicine already approved (the so called reference medicine). Because biosimilars are made in living organisms there may be some minor differences from the reference medicine. Natural variability is inherent to all biological medicines and strict controls are in place to ensure that it does not affect the way the medicine works and its safety.
- Biosimilars are approved according to the same standard regarding pharmaceutical quality that applies to all biological medicines approved in the EU. Extensive studies to show similarity regarding physico-chemical characteristic and biology is needed. By demonstrating biosimilarity, a biosimilar can rely on the safety and efficacy experience gained with the reference medicine. A limited amount of clinical studies is needed; however, human studies that show similarity between the biosimilar and the reference medicine regarding pharmacokinetics and pharmacodynamics are when applicable needed.
- Clinical studies on biosimilars are often made on one selected indication and if the outcome regarding kinetics, safety (including immunogenicity) and effect is similar compared to the reference medicine the safety- and effect data can be extrapolated to other indication for which the reference medicine is approved, if the results are found to be relevant for these indications.
- The choice between the reference medicine and the biosimilar, at the start of treatment as well as changed prescription during treatment (switch) is decided by the medical doctor after interaction with the patient. National and regional treatment recommendations give advice on factors to be considered taken such decisions.
- Until further notice multiple switch between the reference product and biosimilars is not recommended. This is based on that the knowledge concerning the risk of immunological reactions at multiple switches is scarce. Additional clinical experience and relevant clinical studies is needed.
- Substitution of medicines at pharmacies in Sweden is decided by the Medical Products Agency and until now no biosimilar has decided to be interchangeable. This is because the knowledge regarding the risk of immunological reaction at multiple switches is scarce.

## 2 Vad är ett biologiskt läkemedel?

---

Biologiska läkemedel är oftast proteiner som producerats i levande celler i en biologisk process. Molekylerna har komplex struktur och de kan skilja sig mycket åt avseende storlek. Läkemedel baserade på kemisk syntes är generellt mycket mindre, ofta i storleksordningen 100–500 Dalton, jämfört med biologiska substanser som ofta är större än 5000 Dalton. Monoklonala antikroppar kan vara ända upp till 150 000 Dalton (Figur 1.).

**Figur 1. Kemiska och biologiska läkemedel.**

Paracetamol	Insulin	Tillväxthormon	Monoklonal antikropp
			
151 Dalton	5.808 Dalton	22.000 Dalton	150.000 Dalton

Biologiska läkemedel har en naturlig variation och det är svårare att bestämma deras struktur jämfört med kemiskt framställda, syntetiska läkemedel som har en bestämd molekylstruktur som producerats vid standardiserade kemiska reaktioner (Ref 1).

Biologiska läkemedel är väletablerade i klinisk praxis och outhärliga i behandlingen av allvarliga och kroniska tillstånd som diabetes, inflammatoriska sjukdomar och cancer.

## 3 Vad är en biosimilar?

---

Begreppet biosimilar introducerades i lagstiftningen 2004 och är ett biologiskt läkemedel som liknar ett godkänt biologiskt läkemedel (referensläkemedlet) (Ref 2). En biosimilar innehåller en version av den aktiva substansen i referensläkemedlet. För att en biosimilar ska godkännas krävs att den är jämförbar med referensläkemedlet avseende kemiska egenskaper (till exempel molekylstruktur och föroreningar), biologisk aktivitet och den ska även ha likvärdiga egenskaper avseende farmakokinetik och farmakodynamik samt likvärdig säkerhet och effekt (Ref 3-4).

Ansökan om att få tillstånd att marknadsföra en biosimilar kan göras tidigast 8 år efter det att referensläkemedlet fått sitt godkännande.

## 4 Hur godkänns biologiska läkemedel och biosimilarer?

---

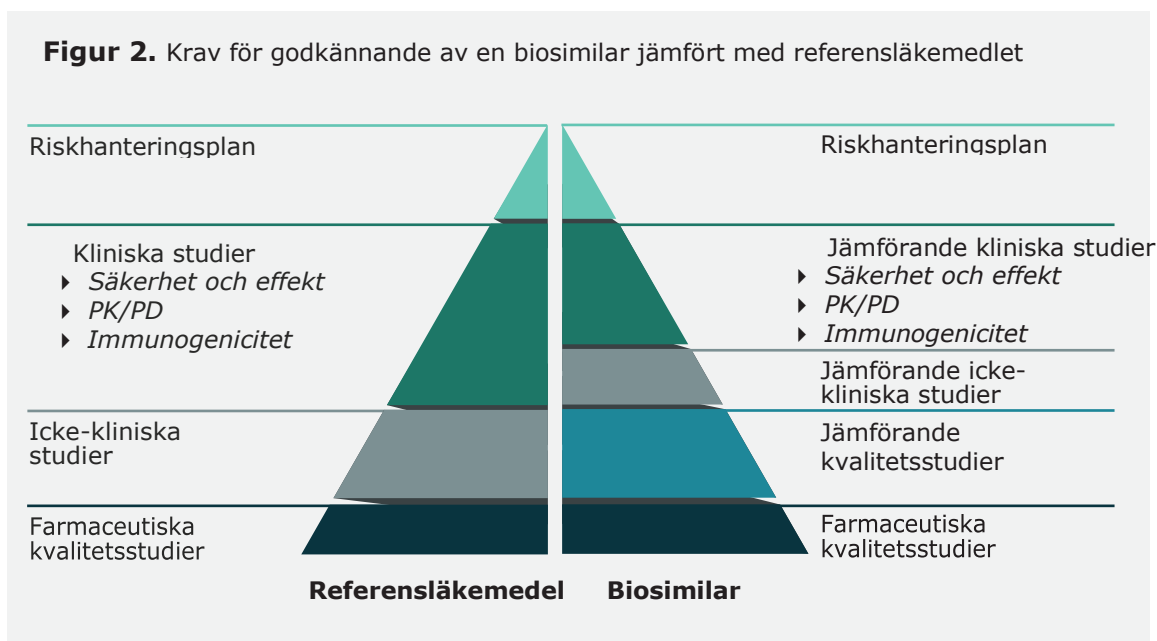
Nya biologiska läkemedel, inklusive biosimilarer, godkänns oftast centralt och det innebär att läkemedlet får tillstånd att marknadsföras i samtliga länder inom EU och EES. De krav som gäller för biosimilarer förtydligas i olika riktlinjer som ges ut av den europeiska läkemedelsmyndigheten, European Medicines Agency (EMA) (Ref. 5-7).

För att få ett läkemedel godkänt ska det finnas dokumentation som visar att läkemedlet har avsedd effekt, är säkert för patienten, likvärdig farmakokinetik/farmakodynamik och har en god kvalitet.

Biosimilarer godkänns om de kan visas vara likvärdiga med ett tidigare godkänt referensläkemedel. Biosimilarens och referensläkemedlets aminosyrasekvenser förväntas vara identiska, men små skillnader i till exempel glykosylering kan accepteras. Tillverkningsmetoden för biologiska läkemedel ger upphov till variation i strukturen för både originalläkemedel och biosimilarer. Det ställs samma krav på biosimilarer som på referensläkemedlet när det gäller dokumentationen av farmaceutisk kvalitet. Dessutom tillkommer omfattande studier för att visa strukturell likhet med referensläkemedlet.

Förutom specifika krav på farmaceutisk kvalitet ställs också krav på prekliniska studier inom farmakologi och toxikologi. Dessutom krävs studier i människa avseende farmakodynamik (PD) och farmakokinetik (PK) samt kliniska studier där biosimilaren jämförs med referensläkemedlet med hänsyn till effekt, säkerhet och immunogenicitet (Ref 5-7). Den kliniska studien ska vara upplagd för att kunna detektera potentiella skillnader mellan biosimilar och referensläkemedlet. Om jämförbarhet visas på det strukturella, funktionella, farmakokinetiska och farmakodynamiska planet, och effekten är jämförbar, kan biverkningar på grund av läkemedlets farmakologiska verkan förväntas vara likadana och uppstå med liknande frekvens för biosimilar som för referensläkemedlet. En summering av kraven för referensläkemedel och biosimilar ges i figur 2.





## 4.1 Immunogenicitet

Stora molekyler, som biologiska substanser, kan uppfattas som främmande av kroppens immunförsvar. Det kan leda till att immunförsvaret producerar antikroppar mot substansen varav vissa kan vara neutraliserande, vilket kan leda till att substansen kan förlora sin effekt helt eller delvis. När ett biologiskt läkemedel utvecklas eftersträvas att göra det så icke-immunogent som möjligt genom att efterlikna kroppens egna strukturer eller avlägsna immunogena strukturer. Vid godkännande av en biosimilar mäts utvecklingen av antikroppar och den ska inte vara högre än för referensläkemedlet.

Immunogenicitet bestäms inte bara av produktrelaterade egenskaper. Faktorer som rör patienter (ålder, immunstatus), sjukdomar (samsjuklighet, samtidiga behandlingar) eller behandlingsrelaterade faktorer (administreringsväg och exponeringstid) måste också beaktas.

## 4.2 Extrapolering till annan indikation

Vid godkännande av biosimilarer kan biosimilaren få samma indikationer som referensläkemedlet även om det inte finns studiedata för samtliga indikationer, så kallad extrapolering till annan indikation. Detta innebär att färre kliniska prövningar eller inga prövningar alls behöver utföras med biosimilaren för vissa indikationer. En sådan extrapolering ska alltid stödjas av vetenskapliga belägg. Om det inte kan säkerställas att den säkerhet och effekt som observerats för en indikation är relevant även för andra indikationer kan ytterligare data komma att krävas.

Data från en viss indikation (till exempel ledgångsreumatism) är kanske inte direkt tillämpliga när det gäller säkerhet eller effekt för en indikation för ett annat behandlingsområde där verkningsmekanismen, doseringen eller farmakokinetiken kan skilja sig avsevärt (till exempel cancer). I detta fall kan kompletterande studier behövas.

## 5 Hur följs biologiska läkemedel upp efter godkännande?

---

### 5.1 Säkerhetsövervakning

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

Övervakningen av biosimilarer följer samma regelverk som för alla andra biologiska läkemedel. Det finns inga specifika krav för biosimilarer.

För biologiska läkemedel finns det krav på spårbarhet, dvs. så att det går att spåra vilken tillverkningsplats av ett biologiskt läkemedel en enskild patient erhållit. Detta ska dokumenteras i patientjournalen. Detta är dock inte ett specifikt krav för biosimilarer, utan gäller samtliga biologiska läkemedel.

### 5.2 Riskhanteringsplan

En ansökan om godkännande av en biosimilar för försäljning inom EU ska, som för alla läkemedel, alltid innehålla en riskhanteringsplan. Riskhanteringsplanen, som är skraddarsydd för varje produkt, innefattar en plan för säkerhetsövervakning och riskminimerande åtgärder för ett läkemedels främsta risker. För alla läkemedel som är godkända inom EU kan, utöver användningsvillkoren i produktinformationen, kompletterande åtgärder behövas för att hantera en viss risk (till exempel informationsbroschyrer, patientkort eller införande av register).

Studier efter att läkemedlet kommit ut på marknaden gör det möjligt att övervaka kända och potentiella risker och även att upptäcka sällsynta läkemedelsbiverkningar som kan komma att 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. Sådana studier ska även företaget registrera i det offentliga EU PAS-registret (The European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies) (Ref 8). Kriterier 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 efter det att produkten godkänts krävs den normalt även för biosimilaren.

### 5.3 Spontanrapportering av läkemedelsbiverkningar och periodiska säkerhetsrapporter

Precis som för alla andra läkemedel måste företag som marknadsför biosimilarer sammanställa alla rapporter om misstänkta läkemedelsbiverkningar som gjorts av förskrivare, apotek och patienter och lämna in periodiska säkerhetsrapporter till läkemedelsmyndigheterna. Myndigheterna granskar säkerhetsrapporterna och avgör om åtgärder behövs.

### 5.4 Ytterligare övervakning och svart triangel

Biologiska läkemedel som godkänts efter den 1 januari 2011 omfattas av så kallad "utökad övervakning". Det innebär att dessa läkemedel övervakas särskilt noggrant av läkemedelsmyndigheter med avseende på säkerheten. Även andra läkemedel, utöver biologiska läkemedel, kan följas upp på motsvarande sätt, till exempel därför att den aktiva substansen är ny på marknaden eller för att det finns begränsade data om användningen på lång sikt.



Den svarta triangelsymbolen 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 betydelsen av att rapportera alla misstänkta biverkningar av nya läkemedel. Detta bidrar till ytterligare kunskap att addera till den kunskap som erhållits vid de kliniska prövningar som utförts före godkännandet.

## 6 Inom vilka terapiområden används biosimilarer?

---

Det finns i dagsläget hundratals substanser med biologiskt ursprung godkända för försäljning på den svenska marknaden och det finns biosimilarer till tolv av dessa substanser. De används bland annat för behandling av inflammatoriska sjukdomar, cancer, blodsjukdomar, diabetes, tillväxtstörningar och som fertilitetshöjande insatser. De första biosimilarerna godkändes 2006 och det var biosimilarer till tillväxthormonet somatropin. Året efter godkändes biosimilarer med substansen erythropoetin som bland annat används för behandling av blodbrist och 2008 godkändes de första biosimilarerna med filgrastim för stimulering av bildandet av vita blodkroppar, till exempel vid behandling av cancer. De första biosimilarerna som godkändes var relativt enkla biologiska molekyler som storleksmässigt är mindre än ca 30 000 Dalton. Den första mer komplicerade biosimilaren, infliximab, en monoklonal antikropp som används mot bland annat reumatoid artrit och ulcerös kolit, godkändes så sent som 2013. Totalt finns inom EU, i september 2017, 36 godkända biosimilarer baserade på 12 referensläkemedel. I Appendix 1 finns en tabell som visar en översikt av för vilka sjukdomstillstånd biosimilarer kan användas.

## 7 Vad är skillnaden mellan generiska läkemedel och biosimilarer?

Den komplexa framställningsmetoden och den biologiska variationen innebär att det för biologiska läkemedel oftast inte är möjligt att framställa identiska kopior på samma sätt som för syntetiska läkemedel. En biosimilar betraktas därför som en version av ett sedan tidigare godkänt biologiskt referensläkemedel och inte som en generisk motsvarighet till ett biologiskt läkemedel.

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

<b>Jämförelse av generiska läkemedel och biosimilarer</b>	
<b>Generiskt läkemedel</b>	<b>Biosimilar</b>
Framställs normalt genom kemisk syntes	Kommer från en biologisk källa
I allmänhet kan exakt samma molekyl erhållas	Naturlig biologisk variation gör att mindre variation i molekyluppsättning godtas; dock krävs samma aminosyrasekvens
Vanligtvis mindre molekyler som är lättare att strukturbestämmas	I allmänhet större, strukturellt mer komplexa molekyler, som kräver flera olika analystekniker för att strukturbestämmas
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 terapeutisk ekvivalens (till exempel bioekvivalens dvs. att den aktiva substansen från det generiska läkemedlet och referensläkemedlet tas upp i kroppen med samma hastighet och i samma utsträckning)	Godkännandet bygger på påvisande av biosimilaritet genom jämförbarhetsstudier (jämförelser av biosimilaren med referensläkemedlet för att påvisa hög grad av likhet i fråga om kemisk struktur, biologisk funktion, effekt, säkerhet och immunogenicitet)

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

## 8 Byte från referensläkemedel till biosimilar under pågående behandling – ”switch”

---

Ett byte mellan referensläkemedel och biosimilar (eller mellan biosimilarer med samma aktiva substans) under pågående behandling brukar benämnas ”switch”.

I Sverige är det förskrivande läkare som i samråd med patient avgör vilket läkemedel en patient ska få. Nationella och regionala behandlingsrekommendationer ger anvisningar om vilka faktorer som bör beaktas vid dessa beslut. Det finns erfarenhet från användning av 400 miljoner dygnsdoser av biosimilarer inom EU, bland annat av infliximab, filgrastim och somatropin. (Annex 1)

En godkänd biosimilar bedöms ha likvärdig nytta–risk balans som referensprodukten. Det gör att det, ur ett regulatoriskt perspektiv, vid nyinsättning av läkemedel är okontroversiellt att välja en biosimilar och det finns heller inga hinder för att under pågående behandling byta från referensläkemedel till biosimilar på klinik eller för läkare att byta vid förskrivning när sjukdomen är i stabil fas och patienten är välinformerad. De diskussioner som förts angående ”switch” har huvudsakligen handlat om risken för immunogenicitet skulle öka, särskilt vid upprepade byten (”multipel switch”). Ökad immunogenicitet efter ”switch” med utveckling av neutraliserande antikroppar som följd skulle kunna innebära att effekten av läkemedlet minskar och även ge en ökad risk för infusionsreaktioner. I dagsläget bör man vara restriktiv med upprepade byten och denna bedömning grundar sig främst på att risken för immunologiska reaktioner vid frekventa byten är ofullständigt belyst. (Ref 9)

Inom vissa kliniska specialiteter har man utarbetat rekommendationer kring biosimilarer och ”switch” till exempel inom Svensk gastroenterologisk förening (Ref 10) och Svensk reumatologisk förening (Ref 11).

### 8.1 Kliniska studier relaterade till ”switch”

Det har gjorts flera kliniska studier där man studerat ”switch” mellan referensläkemedel och biosimilar för ett flertal substanser, bland annat somatropin, filgrastim, epoetin och infliximab.

För de äldre, mindre komplexa biosimilarerna finns en stor klinisk erfarenhet. Inga kliniskt relevanta skillnader avseende säkerhet vid jämförelse mellan biosimilar och referenssubstans har observerats.



För de nyare och mer komplexa biosimilarerna är litteraturen som förväntat mindre omfattande.

Två nordiska studier har studerat TNFi-biosimilarer vid inflammatorisk sjukdom. En större studie om "switch", NOR-SWITCH finansierad av den av norska staten har nyligen publicerats (Ref. 12). Studien har utförts i Norge med syftet att utvärdera säkerhet och effekt vid switch från referensläkemedlet Remicade (infiximab) till behandling med biosimilaren CT-P13 (Remsima/Inflectra)) hos patienter med psoriasisartrit, reumatoid artrit, ulcerös kolit, crohnsjukdom, psoriasis och ankyloserande spondylit. I studien ingick 482 patienter som har behandlats minst sex månader med referensprodukten. Hälften av patienterna randomiserades att byta till CT-P13, medan hälften fortsatte behandling med referensprodukten. Studien pågick i 52 veckor. När alla diagnoserna utvärderades som en grupp var behandlingen med biosimilar effektmässigt inte sämre än referensprodukten, när den prespecificerade "non-inferiority"-gränsen (största acceptabla skillnad) satts till 15 procent. Man såg inga skillnader i säkerhet eller immunogenicitet. Studien var dock inte dimensionerad för att visa skillnader mellan de olika studerade sjukdomarna. Författarna rekommenderar också försiktighet när det gäller att extrapolera till andra biologiska substanser. Man understryker också behovet av att undersöka effekterna av så kallad multipel switch. (Ref 12)

I en registerbaserad studie från det danska kvalitetsregistret DANBIO utvärderades sjukdomsaktivitet tre månader före, vid och tre månader efter switch till biosimilar CT-P13 hos patienter med reumatoid artrit, psoriasisartit och ankyloserande spondylit. Hos 802 studerade patienter sågs inga negativa effekter på sjukdomsaktiviteten. Andelen som kvarstod på behandling med biosimilar var något lägre vid jämförelse med en historisk kohort. (Ref 13).

## 9 Utbytbarhet på apotek

---

Enligt 22 § (2015:315) läkemedelslagen ska Läkemedelsverket besluta om ett läkemedel är utbytbart mot ett annat läkemedel. Ett läkemedel är endast utbytbart mot ett annat likvärdigt läkemedel.

Enligt 21 § (2002:160) lagen om läkemedelsförmåner m.m. är apoteken skyldiga att byta det förskrivna läkemedlet till det billigaste likvärdiga läkemedel som finns tillgängligt. Denna utbytbarhet gäller endast läkemedel som omfattas av läkemedelsförmånerna och som är bedömda som utbytbara av Läkemedelsverket. För att läkemedel ska vara utbytbara ska de ha bedömts som medicinskt likvärdiga. De grundläggande kriterierna för utbytbarhet är att läkemedlen innehåller samma verksamma ämne(n), har samma styrka och beredningsform samt att de har bedömts vara bioekvivalenta eller terapeutiskt ekvivalenta. Utöver de grundläggande kriterierna görs särskilda avvägningar till exempel för läkemedel särskilt avsedda till barn, läkemedel för utvärtes bruk och läkemedel med substanser med snävt terapeutiskt fönster.

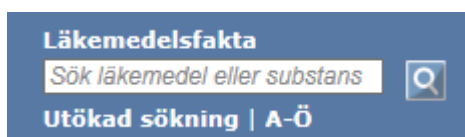
När det gäller utbyte på apotek av biologiska läkemedel som innehåller samma verksamma ämne gör Läkemedelsverket en enskild bedömning för varje läkemedel, men hittills har ingen biosimilar blivit bedömd som utbytbart på apotek. Bedömningen grundar sig främst på att risk för immunologiska reaktioner vid frekventa byten är ofullständigt belyst. (Ref 9)

Det finns trots det biologiska läkemedel publicerade på Läkemedelsverkets lista över utbytbara läkemedel. Det rör sig i dessa fall om identiska produkter marknadsförda under olika namn alternativt parallellimporterade eller parallellistribuerade läkemedel.

## 10 Var hittar jag producentoberoende information om biosimilarer?

---

På Läkemedelsverket webbplats finns en tjänst som heter Läkemedelsfakta där det finns möjlighet att söka information om läkemedel. Det går att söka både på substans och på läkemedelsnamn.



<https://lakemedelsverket.se/>

I oktober 2017 finns det godkända biosimilarer för 12 substanser, dessa och tillhörande referensläkemedel är listade i tabell nedan. Genom att söka på substans i Läkemedelsfakta går det att få fram alla läkemedel som innehåller denna substans och är godkända för marknadsföring.

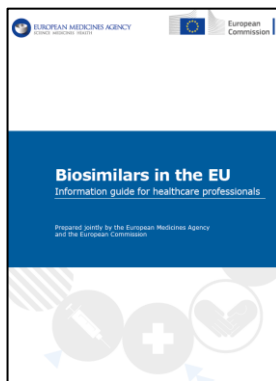
Substanser i biosimilarer	Referensläkemedel
adalimumab	Humira
enoxaparin sodium	Klexane
epoetin alfa, epoetin zeta	Eprex
Etanercept	Enbrel
Filgrastim	Neupogen
follitropin alfa	GONAL-f
Infliximab	Remicade
insulin glargine	Lantus
insulin lispro	Humalog
Rituximab	MabThera
Somatropin	Genotropin
Teriparatide	Forsteo

I Läkemedelsfakta finns mer information om referensprodukter och biosimilarer. Där finns till exempel, via länkar till EMA webbplats, information i så kallade EPAR "Public Assessment Reports" samt produktinformation avsedda för förskrivare (SmPC, produktresumé) och för patienter (PIL, Bipacksedel). Informationen finns tillgänglig på svenska.

En aktuell lista på alla centralt godkända biosimilarer kan hämtas från EMA:s webbplats.

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar\\_search.jsp&mid=WCOb01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars&genericsKeywordSearch=Submit](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WCOb01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars&genericsKeywordSearch=Submit)

EMA och EU-kommissionen har gemensamt våren 2017 tagit fram ett informationsmaterial om biosimilarer som är riktat till hälso- och sjukvården.



[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf)

## Referenser

---

1. Läkemedelsverket:  
<https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Foretag/Lakemedel/Biologiska-lakemedel/> Hämtad 2017-08-30
2. EU-direktiv:2001/83/EC, Article 10(4)
3. Läkemedelsverket:  
<https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Foretag/Lakemedel/Biologiska-lakemedel/Biosimilar/> Hämtad 2017-08-30
4. EMA:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general\\_content\\_001832.jsp&mid=WCob01ac0580bb8fda](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_001832.jsp&mid=WCob01ac0580bb8fda) Hämtad 2017-08-30
5. EMA, *Guideline on similar biological medicinal products (overarching guideline)*:  
[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 2017-08-30
6. EMA, *Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues*.  
[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 2017-08-08
7. EMA, *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues*  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/06/WC500167838.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500167838.pdf) Hämtad 2017-08-30
8. [http://www.encepp.eu/encepp\\_studies/indexRegister.shtml](http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml) Hämtad 2017-09-28
9. Läkemedelsverket; Information från Läkemedelsverket 5:2015, Principer för bedömning vid godkännande av biosimilarer
10. [http://www.svenskgastroenterologi.se/sites/default/files/pagefiles/SGF\\_riktlinjer\\_Biosimilarer\\_150903.pdf](http://www.svenskgastroenterologi.se/sites/default/files/pagefiles/SGF_riktlinjer_Biosimilarer_150903.pdf) Hämtad 2017-11-14
11. <http://svenskreumatologi.se/grupper/arbetsgrupper/biosimilarer/#> Hämtad 2017-10-02
12. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, Lundin KEA, Mørk C, Jahnsen J, Kvien TK; NOR-SWITCH study group. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2304-2316. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5. Epub 2017 May 11.

13. Glintborg B, Sørensen IJ, Loft AG, Lindegaard H, Linauskas A, Hendricks O, Hansen IMJ, Jensen DV, Manilo N, Espesen J, Klarlund M, Grydehøj J, Dieperink SS, Kristensen S, Olsen JS, Nordin H, Chrysidis S, Dalsgaard Pedersen D, Sørensen MV, Andersen LS, Grøn KL, Krogh NS, Pedersen L, Hetland ML; all departments of rheumatology in Denmark. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2017 Aug;76(8):1426-1431. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210742. Epub 2017 May 4.

**Appendix 1. Godkända indikationer för inom EU centralt godkända referensprodukter och biosimilarer (september 2017).**

<b>Sjukdom</b>	<b>Godkända indikationer</b>	<b>Aktiv substans</b>	<b>Referensprodukt</b>	<b>Biosimilarer</b>
<b>Inflammatoriska sjukdomar</b>	Juvenil reumatoid artrit	Adalimumab Etanercept	Humira	Amgevita, Erelzi
	Psoriasisartrit	Adalimumab Etanercept Infliximab	Humira Enbrel Remicade	Amgevita, Solymbic Benepali, Erelzi Flixabi, Inflectra, Remsima
	Reumatoid artrit	Adalimumab Etanercept Infliximab Rituximab	Humira Enbrel Remicade MabThera	Amgevita, Solymbic Benepali, Erelzi Flixabi, Inflectra, Remsima Truxima
	Ulcerös kolit	Adalimumab Infliximab	Humira Remicade	Amgevita, Solymbic Flixabi, Inflectra, Remsima
	Crohns sjukdom	Adalimumab Infliximab	Humira Remicade	Amgevita, Solymbic Flixabi, Inflectra, Remsima
	Psoriasis	Adalimumab Etanercept Infliximab	Humira Enbrel Remicade	Amgevita, Solymbic Benepali, Erelzi Flixabi, Inflectra, Remsima

	Ankyloserande Spondylit	Adalimumab Etanercept Infliximab	Humira  Remicade	Amgevita, Solymbic  Erelzi  Flixabi, Inflectra, Remsima
	Hidradenit Suppurativa	Adalimumab	Humira	Solymbic
<b>Inflammatoriska sjukdomar</b>	Mikroskopisk polyangiit	Rituximab	MabThera	Truxima
	Wegener Granulomatosis	Rituximab	MabThera	Truxima
<b>Blodpropp</b>	Venös thromboembolism	Enoxaparin-natrium	Klexane	Inhixa, Thorinane
<b>Blod</b>	Anemi	Epoetin alfa Epoetin zeta	Eprex Eprex	Abseamed, Binocrit, Epoetion Alfa Hexal Retacrit, Silapo
	Autolog blodtransfusion	Epoetin zeta	Eprex	Retacrit, Silapo
<b>Cancer</b>	Cancer	Epoetin alfa Epoetin zeta Filgrastim	Eprex Eprex Neupogen	Abseamed, Binocrit, Epoetion Alfa Hexal Retacrit, Silapo  Filgrastim Hexal, Nivestim, Ratiograstim, Tevagrastim, Zarzio
	Hemato-poietisk stam-cellstransplantation	Filgrastim	Neupogen	Filgrastim Hexal, Nivestim, Ratiograstim, Tevagrastim, Zarzio



	Neutropeni	Filgrastim	Neupogen	Accofil, Filgrastim Hexal, Grastofil, Nivestim, Ratiograstim, Tevagrastim, Zarzio
	Lymfocytisk kronisk B-cellsleukemi	Rituximab	MabThera	Truxima
	Non-Hodgkin Lymfom	Rituximab	MabThera	Truxima
<b>Njursvikt</b>	Kronisk njursvikt	Epoetin alfa Epoetin zeta	Eprex Eprex	Abseamed, Binocrit, Epoetion Alfa Hexal Retacrit, Silapo
<b>Fertilitetsbehandling</b>	Anovulation	Follitropin alfa	GONAL-f	Bemfoia, Ovaleap
<b>Diabetes</b>	Diabetes Mellitus	Insulin glargin Insulin lispro	Lantus Humalog	Abasaglar, LUSDUNA Insulin lispro Sanofi
<b>Tillväxtstörningar</b>	Dvärgväxt	Somatropin	Genotropin	Omnitrope
	Prader-Willi syndrom	Somatropin	Genotropin	Omnitrope
	Turners syndrom	Somatropin	Genotropin	Omnitrope
<b>Osteoporosis</b>	Osteoporosis	Teriparatide	Forsteo	Terrosa

## Del 2                      Biosimilarer i den svenska sjukvården – en beskrivning av användning och kostnader

Information om biosimilarer från Tandvårds- och  
läkemedelsförmånsverket

# Sammanfattning

---

Marknaden för biologiska läkemedel uppgick till närmare 11 miljarder kronor i Sverige år 2016, vilket motsvarar drygt en fjärdedel av den totala läkemedelsmarknaden. Under de senaste åren har flera storsäljande biologiska läkemedel utsatts för konkurrens av biosimilarer, bland annat inom områdena reumatoid artrit och diabetes. Gemensamt för de områden där biosimilarer nyligen lanserats är att behandling med läkemedlen sker under en längre tid, så kallad långtidsbehandling. Vid långtidsbehandling uppstår i dagsläget inte samma priskonkurrens som inom substanser som används vid korttidsbehandling. Då det i dagsläget inte finns något referensläkemedel och biosimilar som bedömts som utbytbara sinsemellan på apotek måste beslutet om ett eventuellt byte från referensläkemedlet till biosimilar under pågående behandling, en så kallad *switch*, fattas av behandlande läkare.

Att behandla med en biosimilar istället för ett referensläkemedel skapar inget medicinskt mervärde för den enskilda patienten. Konkurrens mellan produkter kan däremot leda till lägre behandlingskostnader, vilket kan innebära att fler patienter kan få behandling eller att resurser kan frigöras till andra områden. Att switch sker till produkten med lägst kostnad är den avgörande faktorn för att stimulera konkurrensen och en kostnadseffektiv användning. En förutsättning för att kunna ta ställning till switch, är tillgången till information om biologiska läkemedel och biosimilarer. Berörda måste ha kännedom om såväl effekt och säkerhet som kostnadsskillnader mellan referensläkemedel och biosimilarer.

I analyser av de storsäljande läkemedlen som utsatts för konkurrens under de senaste åren, visas att lanseringen av biosimilarer för TNF- $\alpha$ -hämmarna infliximab och etanercept har resulterat i lägre behandlingskostnader och ökad behandling. Detta tack vare att switch i hög grad har skett till den mest kostnadseffektiva produkten. För insulin glargin har det inte på motsvarande sätt skett ett skifte till den produkt med lägst läkemedelskostnad och lanseringen av biosimilar har därför inte resulterat i lägre behandlingskostnader.

Inom de kommande åren väntas ytterligare lanseringar av biosimilarer inom områden där försäljningen är hög och där det är viktigt att främja konkurrensen för att möjliggöra lägre behandlingskostnader. Stöd kring användning av biologiska läkemedel, och framför allt biosimilarer, bidrar till att skapa förutsättningar för beslutsfattare och forskrivare att ta ställning till användning av biosimilarer och ger också ökad möjlighet att ge relevant information till patienterna. Information om kostnadsskillnader mellan referensläkemedel och biosimilar är av stor betydelse, framför allt då valet av produkt fattas av behandlande läkare. Tillgången till information om behandlingskostnader måste därför vara lättillgänglig och aktuell för behandlande läkare, oavsett om läkemedlet används i öppen- eller slutenvården.

## Summary in English

---

The Swedish market for biologic pharmaceuticals was worth close to SEK 11 billion in 2016, which corresponds to just over a quarter of the country's total market for pharmaceuticals. In recent years several bestselling biologic pharmaceuticals have been subject to competition from biosimilars, including in the areas of rheumatoid arthritis and diabetes. What these areas have in common is that treatment with the pharmaceutical is long term. In the current situation, the same price competition does not occur for substances used in long term treatment as for those used in short term treatment. Reference product and biosimilars are currently not considered to be interchangeable in pharmacies, and any decision to switch from the reference product to the biosimilar must be made by the attending physician.

Treatment with a biosimilar instead of a reference product does not imply any added value for the individual patient. However, competition between products can lead to lower treatment costs, which may in turn mean that more patients can receive treatment or that resources can be redirected to other areas. Switching to the product with the lowest cost is the decisive factor for creating competition as well as for stimulating more cost-effective use. The possibility of assessing a switch is dependent on information about biologic pharmaceuticals and biosimilars being available. Those involved must have knowledge of effects and safety as well as cost differences between reference products and biosimilars.

It has been shown in analyses of the bestselling products subjected to competition in recent years that the launch of biosimilars for the TNF- $\alpha$  inhibitors infliximab and etanercept resulted in lower treatment costs and increased treatment. This is because switches were largely made to the most cost-effective product. A similar shift to the product with the lowest cost has not occurred for insulin glargine, and the introduction of a biosimilar has not led to lower treatment costs.

Further introductions of biosimilars are expected within the next few years in areas where sales are high and where it is important to promote competition in order to enable lower treatment costs. Support regarding the use of biologic pharmaceuticals, and above all regarding biosimilars, will help create the conditions that allow decision makers and prescribers to assess the use of biosimilars, and will also increase the possibilities of giving relevant information to patients. Information about cost differences between reference products and biosimilars is of considerable significance, particularly as the choice of product is made by the attending physician. Cost information must therefore be easily accessible to the attending physician (and be up to date), regardless of whether the medical product is being used in outpatient or inpatient care.

# 11 Användning av biosimilarer i den svenska sjukvården

---

Läkemedelsverket gör en enskild bedömning för varje ny substans och produkt och värderar om utbyte på apotek är lämpligt. I dagsläget finns det inget beslut om utbytbarhet mellan något referensläkemedel och en biosimilar och därmed ingår de inte i det så kallade periodens vara-systemet. Periodens varor utses varje månad och är de utbytbara läkemedel som har lägst pris per enhet, till exempel tablett, och som apoteken expedierar till patienterna när produkter kan bytas ut. Systemet med periodens vara bygger på att det företag som tillhandahåller produkten med lägst pris i respektive utbytbarhetsgrupp får försäljningen på marknaden för sin produkt under den aktuella prisperioden. Priskonkurrensen som systemet med periodens vara skapar har resulterat i att Sverige har bland de lägsta läkemedelspriserna i Europa för utbytbara läkemedel och systemet beräknas resultera i en årlig besparing på 2,6 miljarder kronor jämfört med de europeiska genomsnittspriserna<sup>3</sup>. I och med att biosimilarer i dagsläget inte ingår i periodens vara-systemet uppnås inte samma effektiva priskonkurrens på biologiska läkemedel när patenten faller.

Att behandla med en biosimilar istället för ett referensläkemedel skapar inget medicinskt mervärde för den enskilda patienten. Konkurrens mellan produkter kan däremot leda till lägre behandlingkostnader, vilket kan innebära att fler patienter kan få behandling eller att resurser kan frigöras till andra områden. Därför är det mer intressant att se om det är produkten med den lägsta behandlingkostnaden som används, vilket skapar möjlighet för konkurrens och lägre behandlingkostnader, snarare än om det är en biosimilar som används. Dock är det naturligt att biosimilarer vid lansering har en lägre kostnad än referensläkemedlet då priset är det huvudsakliga medlet för att konkurrera.

Användning av biosimilarer vid nyinsättning, det vill säga första gången en patient använder en viss substans, är relativt okontroversiellt eftersom en biosimilar regulatoriskt är bedömd att ha en likvärdig nytta-risk-balans jämfört med referensprodukten<sup>4</sup>. Gemensamt för de användningsområden som nyligen utsatts för konkurrens av biosimilarer, och där kostnaderna varit höga, är att behandlingen sker under en längre tid, så kallad "långtidsbehandling". Vid långtidsbehandling uppstår i dagsläget inte samma priskonkurrens som inom substanser som används vid korttidsbehandling. Då referensläkemedel och biosimilarer inte bedöms utbytbara på apotek, måste beslutet om eventuell switch tas av behandlande läkare. I samband med beslut om switch mellan referensläkemedel och biosimilarer kan andra preferenser än behandlingkostnad spela in, exempelvis erfarenhet från tidigare behandlingar eller användning av ett specifikt injektionshjälpmedel. En

---

<sup>3</sup> TLV (2016b)

<sup>4</sup> Läkemedelsverket (2017)

lägre kostnad för en biosimilar leder då inte nödvändigtvis till konkurrens mellan produkter och att produkten med lägst kostnad används.

Att använda produkten med lägst kostnad enbart vid nyinsättning skapar inte de bästa förutsättningarna för konkurrens för de substanser som används för långtidsbehandling. Det beror på att antalet individer som påbörjar behandling är lägre än den grupp som redan står på en behandling. Referensläkemedlet innehar ofta marknadsdominans och incitamenten att konkurrera med pris, enbart för nya patienter, är svaga för företagen som marknadsför biosimilarer.

I Läkemedelsverkets kunskapsunderlag i denna rapport framgår följande:

*”En godkänd biosimilar bedöms ha likvärdig nytta–risk balans som referensprodukten. Det gör att det, ur ett regulatoriskt perspektiv, vid nyinsättning av läkemedel är okontroversiellt att välja en biosimilar och det finns heller inga hinder för att under pågående behandling byta från referensläkemedel till biosimilar på klinik eller för läkare att byta vid förskrivning när sjukdomen är i stabil fas och patienten är välinformerad.”*

TLV:s rapport *Analys av marknaden för biologiska läkemedel med konkurrens av biosimilarer* innehöll analyser fram till och med våren 2016<sup>5</sup>. I kommande kapitel följer en uppdatering när det gäller användningen för substanserna med störst försäljningsvärde, där det under de senaste åren lanserats biosimilarer. Därefter följer en beskrivning av de områden där det inom de kommande åren väntas konkurrens av biosimilarer och där besparingspotentialen är stor.

## 11.1 Användning av nya biosimilarer

Under åren 2015 och 2016 lanserades de första biosimilarerna för substanserna infliximab (referensläkemedel Remicade), insulin glargin (referensläkemedel Lantus) och etanercept (referensläkemedel Enbrel). Infliximab och etanercept är TNF- $\alpha$ -hämmare och används vid behandling av inflammatoriska sjukdomar som reumatoid artrit och psoriasis. Insulin glargin används för behandling av diabetes.

Tabell 1. Substanser där första biosimilaren lanserats efter 2015

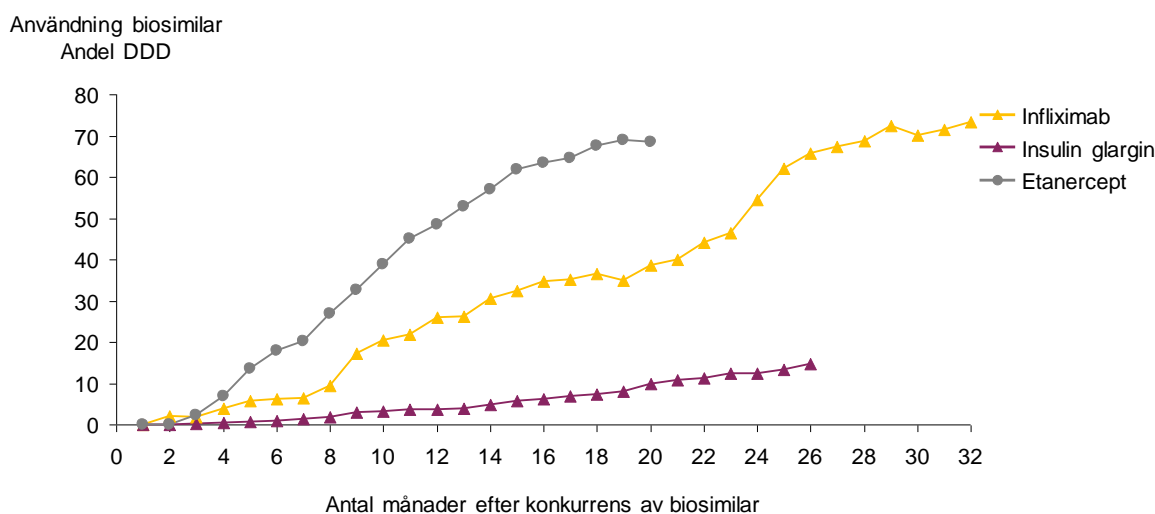
Substans	Användningsområde	Lansering av första biosimilar	Försäljning 2016 (AUP miljoner kronor)	Försäljning 2016 (Miljoner DDD)
Infliximab	Inflammatoriska sjukdomar	2015	445	4,1
Insulin glargin	Diabetes	2015	256	18,0
Etanercept	Inflammatoriska sjukdomar	2016	823	2,5

Källa: E-hälsomyndigheten samt TLV:s bearbetning

<sup>5</sup> TLV (2016a)

För substanserna infliximab och insulin glargin är den första användningen av biosimilarer registrerad i mars respektive september 2015 och för etanercept i mars 2016. Från lanseringen av biosimilarer fram till och med september 2017 har biosimilarer i regel haft en lägre kostnad än referensläkemedlet inom respektive substans. Det har således funnits incitament att byta från referensläkemedel till biosimilar och användningen av biosimilarer har sedan lanseringen ökat varje månad. Dock varierar graden av användning mellan substanserna.

Figur 1. Andel av användningen som utgörs av biosimilarer antalet månader efter konkurrens, DDD, mätperiod från februari 2015 till augusti 2017, öppen- och slutenvård.



Källa: E-hälsomyndigheten samt TLV:s bearbetning.

Av de tre substanserna är infliximab den substans där användningen av biosimilarer är störst, totalt 72 procent i augusti 2017 (28 månader efter lansering). Den snabbaste ökningen av användningen efter lansering har dock substansen etanercept. Ett år efter lanseringen av biosimilarer utgjorde användningen av biosimilaren 49 procent av den totala användningen medan motsvarande användning för infliximab var 26 procent och för insulin glargin endast fyra procent. I och med att lanseringen av biosimilarer för etanercept skedde drygt ett år efter lanseringen av biosimilarer för infliximab, är det möjligt att professionen, tack vare användningen av infliximab, fått en ökad kännedom och kunskap om biosimilarer som gjort att uppgången i användningen av etanercept kunnat ske snabbare. En annan förklaring kan vara att vårdens möjligheter att byta produkt i anslutning till lanseringen av biosimilarer var bättre för etanercept än för infliximab, då landstingen upphandlar infliximab och eventuellt var låsta i olika långa avtalstider med företaget som tillhandahåller referensläkemedlet Remicade.

Då substanserna skiljer sig åt i fler aspekter, exempelvis användningsområden samt om produkterna används på sjukhus eller av patienten i hemmet, följer här beskrivningar av användningen av biosimilarer inom respektive substans.

### 11.1.1 Infliximab

Infliximab tillhör gruppen TNF- $\alpha$ -hämmare och används vid behandling av inflammatoriska sjukdomar som reumatoid artrit, psoriasis och inflammatoriska tarmsjukdomar. Användningen sker i huvudsak i slutenvården och produkterna upphandlas av landstingen.

Det är svårt att med säkerhet redogöra för faktiska kostnader och genomsnittliga priser för produkter som används inom slutenvården och som upphandlas av landstingen, då det kan förekomma rabatter och återbärningar som inte omfattas av de redovisade uppgifterna till E-hälsomyndigheten. Uppgifter om kostnader och genomsnittliga priser i följande del är baserad på de till E-hälsomyndigheten redovisade uppgifterna, vilka kan avvika från de faktiska.

Enligt redovisade uppgifter från samtliga landsting uppgick försäljningen av infliximab till 445 miljoner kronor år 2016. I följande del beskrivs användningen av infliximab i landstingen över tid. Sedan januari 2017 rapporterar inte Landstinget Blekinge försäljningsdata för slutenvården. Därför är även tidigare registrerad försäljning i Landstinget Blekinge exkluderad i samtliga följande delar, om inget annat anges.

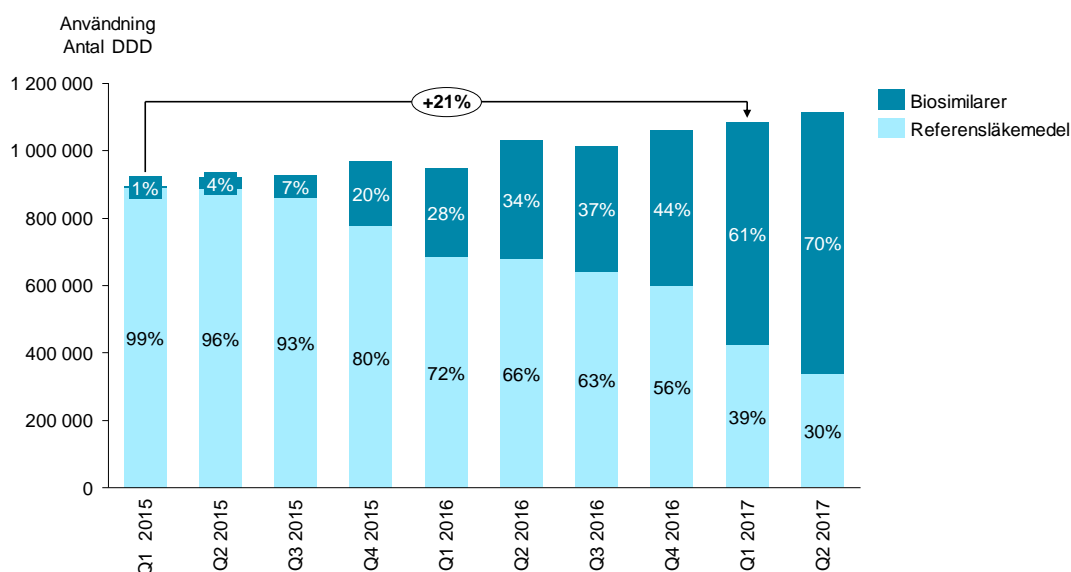
För substansen infliximab används i dagsläget tre produkter; original- och referensläkemedlet Remicade samt biosimilarerna Remsima och Inflectra<sup>6</sup>. Ytterligare en biosimilar, Flixabi, är godkänd sedan maj 2016 men marknadsförs inte och används för tillfället inte i den svenska sjukvården. Biosimilarerna Remsima och Inflectra lanserades under våren 2015. Användningen av biosimilarerna har därefter kontinuerligt ökat och uppgick till totalt 65 procent första halvåret 2017. Även den totala användningen av infliximab har under motsvarande period ökat. Sett till första kvartalet så har användningen ökat med 21 procent mellan 2015 och 2017.

---

<sup>6</sup> Remsima och Inflectra är duplikat, det vill säga samma produkt, godkända på samma dokumentation och därmed utbytbara sinsemellan.



Figur 2. Användningen av infliximab fördelat på biosimilarer och referensläkemedel, DDD, kvartal 1 2015 - kvartal 2 2017, Landstinget Blekinge exkluderat, öppen- och slutenvård.



Källa: E-hälsomyndigheten samt TLV:s bearbetning.

Sedan lanseringen av biosimilarerna har den redovisade genomsnittliga kostnaden för infliximab minskat med 58 procent<sup>7</sup>. Utgår man från år 2015 skulle försäljningsvärdet för motsvarande användning med den nuvarande genomsnittliga kostnaden<sup>8</sup> uppgå till 263 miljoner kronor istället för 573 miljoner kronor, vilket var det faktiska försäljningsvärdet för 2015. Detta motsvarar en kostnadsbesparing på 310 miljoner kronor.

Analyserar man på något kortare sikt kan man också konstatera att användningen av infliximab ökade med åtta procent mellan åren 2015 och 2016 medan försäljningskostnaden minskade med 137 miljoner kronor (Landstinget Blekinge inkluderat).

#### Perioden 1 januari till 30 juni 2017

Då infliximab används inom slutenvården och produkterna upphandlas av landstingen, varierar de genomsnittliga kostnaderna inte bara mellan produkter utan också mellan landstingen. I regel har dock biosimilarerna i samtliga landsting haft en lägre genomsnittlig kostnad än referensläkemedlet<sup>9</sup>.

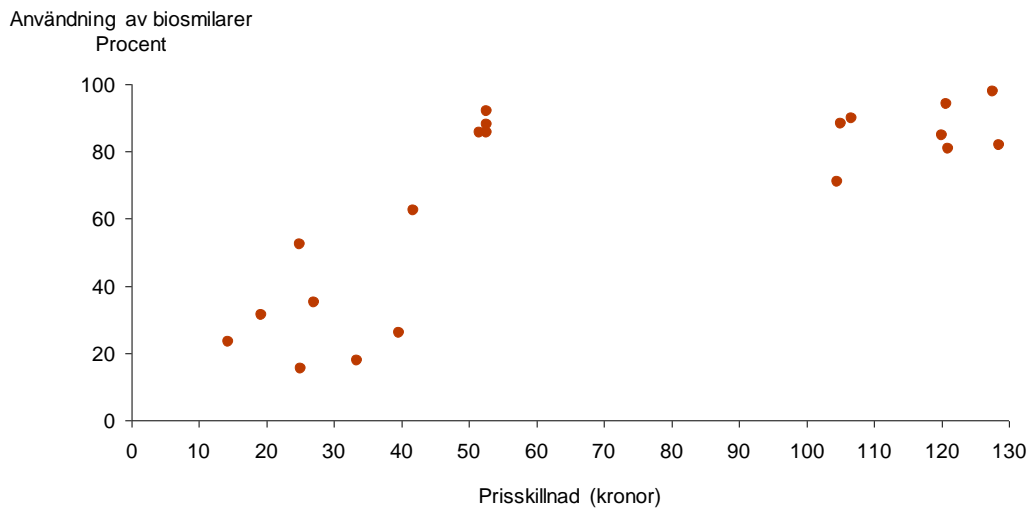
Första halvåret 2017 användes biosimilarer inom infliximab i samtliga landsting. I samtliga landsting var den produkt med den lägsta genomsnittliga kostnaden under perioden en biosimilar, antingen Remsima eller Inflectra. Dock varierar kostnadsskillnaden mellan den biosimilar landstingen huvudsakligen använder och referensläkemedlet, mellan landstingen. Det finns ett tydligt samband mellan skillnader i kostnad mellan produkter och användning av biosimilarer, se figur 3.

<sup>7</sup> Jämförelse mellan februari 2015 och augusti 2017

<sup>8</sup> Redovisat genomsnittligt pris augusti 2007, AUP per DDD

<sup>9</sup> Jämförelse av den genomsnittliga kostnaden (AUP) per DDD per landsting, kvartal 2 2015 – kvartal 2 2017

Figur 3. Användningen av biosimilarer för infliximab i relation till kostnadsskillnaden mellan referensläkemedel och biosimilar, DDD och AUP per DDD, jan - jun 2017.



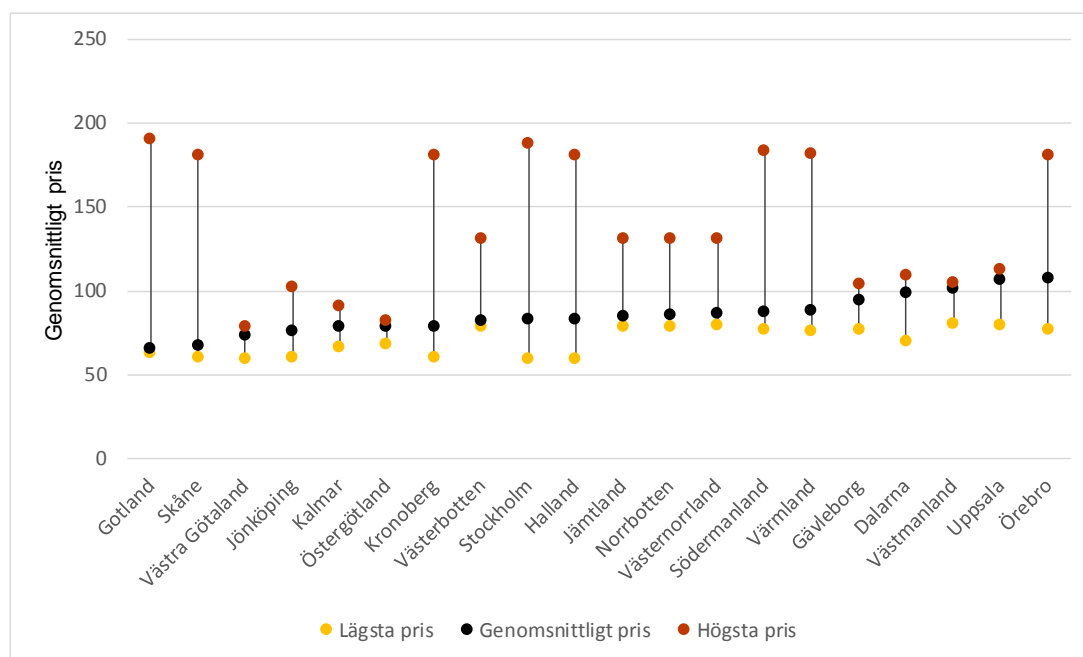
Källa: E-hälsomyndigheten samt TLV:s bearbetning.

De landsting som har en stor kostnadsskillnad mellan referensläkemedel och den biosimilar man huvudsakligen använder, är mer benägna att använda biosimilaren.

Den genomsnittliga kostnaden varierar mellan landstingen, från 66 kronor per behandlingsdag till som mest 108 kronor. Kostnaden för den billigaste produkten i respektive landsting varierar mellan 60 kronor och 80 kronor (samtliga är biosimilarer). Störst skillnad mellan landstingen är kostnaden för den dyraste produkten i respektive landsting, som varierar mellan 79 kronor och 191 kronor (i samtliga landsting kostnader för referensläkemedlet Remicade).

Skillnaderna i den genomsnittliga kostnaden drivs huvudsakligen alltså inte av skillnader i lägsta kostnad per produkt, utan snarare av vilken produkt förskrivare inom respektive landsting väljer att använda. Figuren nedan visar den genomsnittliga kostnaden för den totala användningen, som redovisats för första halvåret 2017, samt kostnaden för produkten med den lägsta respektive högsta redovisade kostnaden.

Figur 4. Genomsnittlig kostnad samt kostnader för läkemedlen med högst respektive lägst kostnad per landsting, AUP per DDD, jan - jun 2017, Blekinge exkluderat.



Källa: E-hälsomyndigheten samt TLV:s bearbetning.

Figuren visar exempelvis att Gotland har den lägsta genomsnittliga kostnaden trots att det finns andra landsting som registrerar en lägre kostnad för sin biosimilar. Detta beror på att Gotland har en mycket hög användning av den produkt som har den lägsta kostnaden. De genomsnittliga kostnaderna i landstingen varierar mellan 66 och 108 kronor per behandlingsdag. Om samtliga landsting istället valt produkten med lägst kostnad, hade variationen mellan landstingen varierat mellan 60 och 80 kronor.

Även om stora resurser redan frigjorts i samband med lanseringen av biosimilarer, finns det fortfarande utrymme för sänkning av behandlingskostnader. Användningen av biosimilarer under första halvåret 2017 utgjorde i tre landsting över 90 procent av den totala användningen. Om övriga landsting valt att använda produkten med den lägsta genomsnittliga kostnaden för 90 procent av den totala användningen under första halvåret 2017, skulle ytterligare 20 miljoner kunnat frigöras, vilket vid en enkel uppräknin skulle motsvara 40 miljoner kronor under ett år. Utifrån användningen och priserna i landstingen skulle detta innebära att användningen kan öka med 470 000 behandlingsdagar, en ökning motsvarande 21 procent, utan att kostnaderna ökar<sup>10</sup>.

### 11.1.2 Insulin glargin

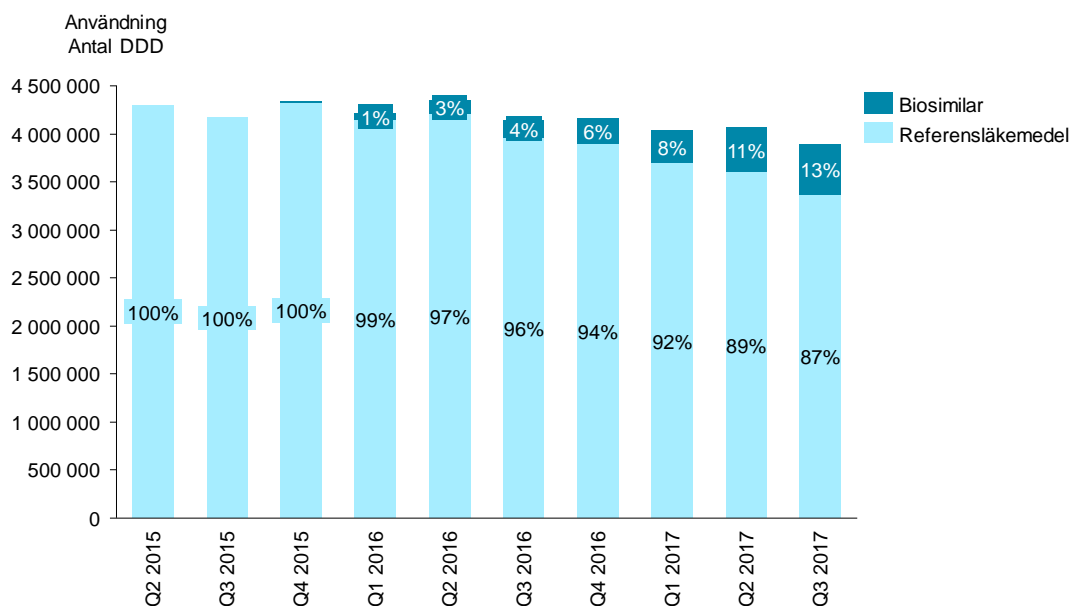
Insulin glargin används vid behandling av diabetes, huvudsakligen av patienter i hemmet och försäljningen sker i öppenvården. Tre produkter ingår i de nationella

<sup>10</sup> Beräknat utifrån att den lägsta kostnaden i respektive landsting utifrån den faktiska användningen i landstingen första halvåret 2017. Därefter linjärt uppräknat till helår.

läkemedelsförmånerna efter beslut av TLV; original- och referensläkemedlet Lantus, biosimilaren Abasaglar samt originalläkemedlet Toujeo, som är en vidareutveckling av Lantus. I kommande del beskrivs användningen av Abasaglar i relation till Lantus, då Abasaglar inte är en godkänd biosimilar till Toujeo. Försäljningen av Lantus och Abasaglar uppgick år 2016 till 256 miljoner kronor.

Abasaglar ingår i läkemedelsförmånerna sedan augusti 2015. Då varken landsting eller företag har aviserat intresse för trepartsöverläggningar, finns det i dagsläget inga sidoöverenskommelser för produkterna, vilket innebär att landstingen ersätter apoteken utifrån av TLV fastställda AUP. Introduktionen av biosimilarer inom insulin glargin är därför annorlunda jämfört med den för etanercept. Kostnaden för Abasaglar är 12 procent lägre än kostnaden för Lantus. Användningen av Abasaglar är låg jämfört med den för biosimilarna till infliximab och etanercept, endast 13 procent kvartal tre 2017 (två år efter lanseringen). Den genomsnittliga kostnaden för insulin glargin har endast minskat med två procent sedan lanseringen av biosimilaren<sup>11</sup>.

Figur 5. Användningen av insulin glargin fördelat på biosimilar och referensläkemedel, DDD, kvartal två 2015 – kvartal tre 2017, öppenvård.



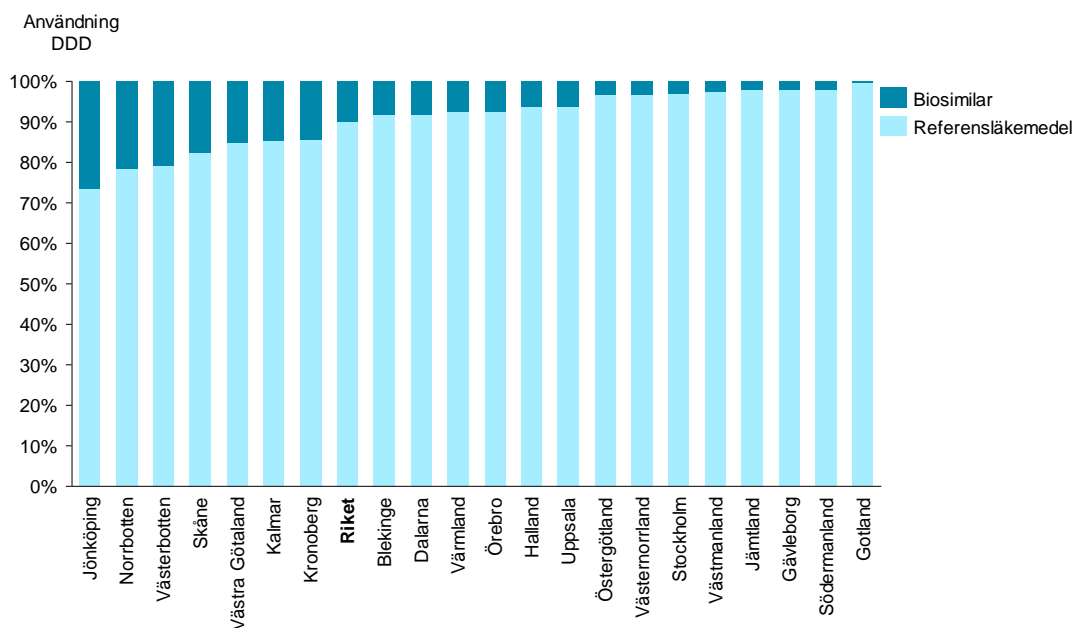
Källa: E-hälsomyndigheten samt TLV:s bearbetning.

Anledningen till det låga upptaget av biosimilarer är inte känt. Ett par faktorer som skiljer från de områden där upptaget av biosimilarer har varit större, är bland annat att det rör sig om ett annat terapiområde. Det kan även bero på att de ekonomiska incitamenten är för låga, både för den totala möjliga kostnadsbesparingen och för skillnaden i behandlingkostnad mellan biosimilar och referensläkemedel, för att motivera till switch. Det kan också finnas andra preferenser än pris, exempelvis injektionshjälpmedel. Eventuellt påverkar också lanseringen av Toujeo valet av produkt.

<sup>11</sup> Jämförelse mellan augusti 2015 och september 2017, AUP per DDD

Valet av produkt varierar mellan landstingen. Under första halvåret 2017 hade Jönköping störst användning av biosimilaren, totalt 27 procent, samtidigt som användningen av Abasaglar i Region Gotland uppgick till mindre än 1 procent.

Figur 6. Användning per landsting samt biosimilar och referensläkemedel, jan - jun 2017, öppenvård.



Källa: E-hälsomyndigheten samt TLV:s bearbetning.

Den begränsade användningen av biosimilaren tyder på att konkurrensen mellan produkterna är låg. Redan vid rådande priser finns möjlig besparingspotential. Om all användning skulle skifta till biosimilaren skulle det innebära en kostnadsbesparing motsvarande 29 miljoner kronor per år, sett till försäljningsvolymerna 2016. Om användningen skulle skifta till produkten med lägst kostnad, är det inte heller orimligt att anta att priserna skulle sjunka ytterligare då konkurrensen stimuleras.

### 11.1.3 Etanercept

Etanercept används vid behandling av inflammatoriska sjukdomar som exempelvis reumatoid artrit och psoriasis. År 2016 uppgick försäljningen av etanercept till 823 miljoner kronor (innan återbäring), vilket gör den till den substans som har näst störst försäljning i Sverige. Etanercept används huvudsakligen inom öppenvården. I dagsläget ingår tre produkter i de nationella läkemedelsförmånerna efter beslut av TLV; original- och referensläkemedlet Enbrel samt biosimilarerna Benepali och Erelzi. Benepali ingår i läkemedelsförmånerna sedan april 2016 och Erelzi sedan september 2017.

Sedan lanseringen av Benepali har tre trepartsöverläggningar initierats inom området subkutana TNF- $\alpha$ -hämmare. En trepartsöverläggning innebär att både landstingen och företaget överlägger med TLV i ett visst ärende, men också att överläggningen sker samtidigt, det vill säga att de tre aktörerna träffas tillsammans. Såväl läkemedelsföretagen som landstingen har enligt förmånslagen rätt till överläggningar med TLV i vissa ärenden. Vid en trepartsöverläggning har TLV, landstingen och företaget en gemensam dialog kring frågor rörande ärendet, såsom frågor om läkemedlets användning och nyttan av läkemedlet. Syftet är bland annat att säkerställa jämlik vård och en kostnadseffektiv användning av läkemedel.

En trepartsöverläggning kan leda till olika resultat, beroende på vilka frågor som diskuteras. Inom ramen för en trepartsöverläggning kan flera olika parametrar diskuteras, såsom pris, begränsningar av subventionen, sidoöverenskommelse och uppföljningsvillkor. Om företaget och landstingen tecknar en sidoöverenskommelse kan den tillföras TLV:s ärende och därmed utgöra en del av underlaget för beslut om subvention. Eftersom det är en rättighet för företagen och landstingen att delta i en överläggning, men inte någon skyldighet, kan trepartsöverläggningar även avslutas utan att diskussionerna får någon betydelse för TLV:s beslut. TLV beslutar då utifrån befintligt underlag. Företaget kan också välja att återta sin ansökan eller begära utträde ur förmånerna.

Samtliga trepartsöverläggningar för subkutana TNF- $\alpha$ -hämmare har resulterat i nationella återbäringsavtal mellan företag och landsting. Återbäringsavtalen för TNF- $\alpha$ -hämmare omfattar en procentuell återbäring baserat på det av TLV fastställda AUP som gällde vid avtalets start. Det betyder att läkemedelskostnaden efter återbäring är samma under hela avtalsperioden, även om företaget väljer att sänka sitt AUP<sup>12</sup>. Återbäringsnivåerna och kostnaden efter återbäring är belagda med sekretess och framgår därför inte i denna rapport. För att möjliggöra välgrundade val finns informationen om läkemedelskostnad, efter återbäring för samtliga produkter, tillgängliga för de som behöver denna för att kunna utföra sitt arbete, exempelvis berörda verksamhetschefer, förskrivare och personer som arbetar med strategiska läkemedelsfrågor<sup>13</sup>.

- **Trepartsöverläggning I subkutana TNF- $\alpha$ -hämmare**  
Omfattade endast Enbrel och Benepali. Nationella återbäringsavtal ingicks mellan företagen och landstingen för respektive produkt. Avtalet löpte under tiden 1 april till 30 september 2016. Biosimilaren Benepali hade den lägsta läkemedelskostnaden efter återbäring under perioden.
- **Trepartsöverläggning II subkutana TNF- $\alpha$ -hämmare**  
Omfattade förutom Enbrel och Benepali också de subkutana TNF- $\alpha$ -hämmarna Humira, Cimzia och Simponi. Trepartsöverläggningarna

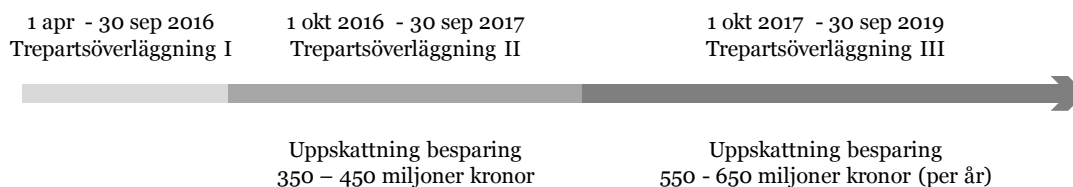
<sup>12</sup> Om företaget väljer att sänka AUP till en nivå som är lägre än den fastställda kostnaden efter återbäring utgår ingen återbäring till landstingen.

<sup>13</sup> Se bestämmelsen om överföring av sekretess i 30 kap. 25 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

resulterade i sänkningar av AUP samt nationella återbäringsavtal. Återbäringsavtalen ingicks mellan företagen och landstingen för Enbrel, Benepali, Humira och Cimzia och löpte under tiden 1 oktober 2016 till 30 september 2017. För de gemensamma indikationerna hade Benepali den lägsta läkemedelskostnaden efter återbäring under avtalsperioden.

- **Trepartsöverläggning III subkutana TNF- $\alpha$ -hämmare<sup>14</sup>**

Omfattade samtliga ovannämnda produkter samt den nyligen lanserade biosimilaren Erelzi. Nationella återbäringsavtal har ingåtts mellan företagen och landstingen för Enbrel, Benepali, Erelzi och Humira och löper under tiden 1 oktober 2017 till 30 september 2019. För de gemensamma indikationerna har nu original- och referensläkemedlet Enbrel den lägsta läkemedelskostnaden efter återbäring.



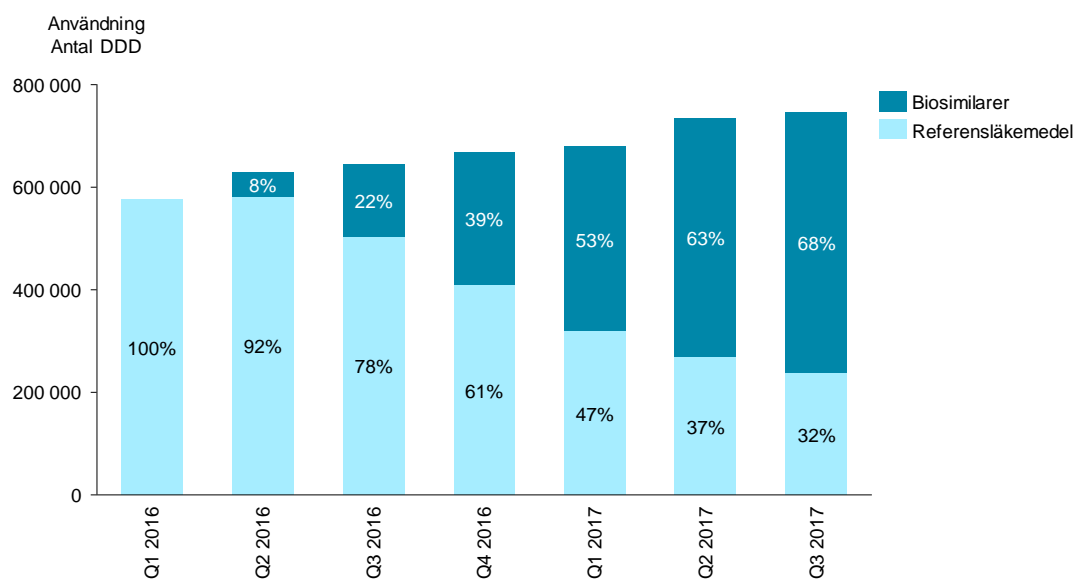
Resultaten av de nationella återbäringsavtal som ingicks mellan företagen och landstingen samt prissänkningar av AUP i den andra trepartsöverläggningen, vilket förutom återbäringsavtalen på Enbrel och Benepali också omfattar återbäringsavtalen för Humira och Cimzia, beräknas ha gett en årlig besparing om 350 - 450 miljoner kronor.

*Perioden 1 april 2016 till 30 september 2017*

Sedan 1 april 2016 ingår Benepali som den första biosimilaren inom substansen etanercept i läkemedelsförmånerna. Under tidsperioden 1 april 2016 till 30 september 2017 har Benepali haft den lägsta läkemedelskostnaden efter återbäring. Det har således funnits incitament för vården att byta från Enbrel till Benepali, vilket också har skett. Figuren nedan visar både den totala användningen av etanercept samt fördelningen mellan Enbrel och Benepali över tid.

<sup>14</sup> Omfattade även två JAK-hämmare (Olumiant och Xeljanz).

Figur 7. Användning av etanercept fördelat efter biosimilarer och referensläkemedel, DDD, kvartal 1 2016 – kvartal 3 2017, öppenvård.



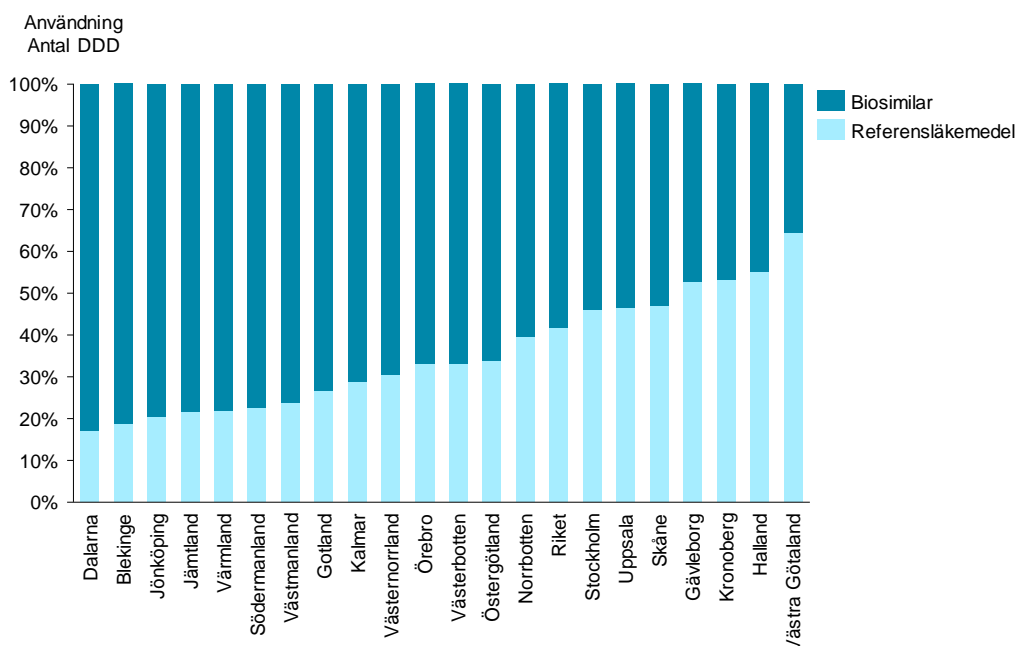
Källa: E-hälsomyndigheten samt TLV:s bearbetning.

Sedan 2017 har merparten av användningen av etanercept utgjorts av Benepali och under tredje kvartalet 2017 utgjorde användningen av Benepali mer än två tredjedelar av den totala användningen. Figuren visar också att den totala användningen av etanercept har ökat.

Då samtliga landsting ingått återbäringsavtal för Enbrel och Benepali, har landstingen haft samma priser. Trots detta finns det skillnader i valet av produkt mellan landstingen. Under första halvåret 2017 utgjorde Benepali 58 procent av den genomsnittliga användningen av etanercept i Sverige. Den relativa användningen av Benepali jämfört med Enbrel var som störst i Dalarna och som lägst i Västra Götaland, 83 respektive 36 procent.



Figur 8. Användning per landsting fördelat på biosimilarer och referensläkemedel, DDD, jan - jun 2017, öppenvård.



Källa: E-hälsomyndigheten samt TLV:s bearbetning.

Valet av produkt varierar också mellan olika verksamhetsområden. Etanercept kan användas för behandling av reumatoid artrit och psoriasis och förskrivningen sker huvudsakligen från verksamhetsområdena reumatologisk vård (66 procent), internmedicinsk vård (17 procent) samt hud- och könssjukvård (6 procent). Förskrivningen av biosimilarer från reumatologisk och internmedicinsk vård är relativt hög, total 62 respektive 63 procent första halvåret 2017. Däremot sker en betydligt lägre förskrivning av biosimilarer inom hud- och könssjukvård, endast 35 procent.

#### Perioden från 1 oktober 2017 till 30 september 2019

För samtliga tre produkter finns nationella återbäringsavtal som löper till och med 30 september 2019. Den produkt som har lägst kostnad efter återbärning, efter den avslutade trepartsöverläggningen, är original- och referensläkemedlet Enbrel. Detta innebär inte att de övriga biosimilarerna lämnat en sämre återbäringsnivå än tidigare år, utan att återbäringsnivån för Enbrel blivit högre. Detta beror sannolikt på den konkurrenssituation som har uppstått och där landstingen under tidigare år i hög utsträckning valt att frångå användningen av Enbrel till förmån för den då billigare Benepali. Etanercept är således ett bra exempel på att valet av produkten med lägst kostnad främjar konkurrensen, som senare också stimulerar ytterligare konkurrens, vilket innebär ännu lägre behandlingskostnader.

Återbäringsavtalen från trepartsöverläggning III beräknas resultera i en kostnadsbesparing motsvarande 550–650 miljoner kronor per år.

## 11.2 Kommande biosimilarer

Inom de närmsta åren väntas flera storsäljande biologiska läkemedel utsättas för konkurrens av biosimilarer. Exakt när i tiden detta sker styrs av när patentet för ett läkemedel löper ut. Nedan följer ett par exempel på läkemedel med stor kostnadspåverkan där biosimilarer väntas lanseras under de kommande åren.

Humira (adalimumab) är en TNF- $\alpha$ -hämmare som likt infliximab används vid behandling av inflammatoriska sjukdomar, som reumatoid artrit, psoriasis och inflammatoriska tarmsjukdomar. Försäljningen av Humira uppgick 2016 till 1 095 miljoner kronor och produkten är den med störst försäljningsvärde i Sverige. Humira ingår i de nationella läkemedelsförmånerna, användningen sker av patienter i hemmet och försäljning sker huvudsakligen på apotek. Humira beräknas utsättas för konkurrens under 2018 och ett flertal biosimilarer är redan godkända av EMA. I och med lanseringen av biosimilarer inom andra TNF- $\alpha$ -hämmare (infiximab och etanercept) har läkarprofessionen i stor utsträckning redan kännedom och kunskap om biosimilarer. TLV:s bedömning är att möjligheterna till prisdynamik är god och att lanseringen av biosimilarer sannolikt kommer leda till lägre behandlingskostnader och betydande kostnadsbesparingar.

Inom behandling av cancer har biosimilarer förekommit under en längre tid. Dock har behandlingen främst gällt korttidsbehandling (filgrastim) och bedömning om switch har inte varit aktuell för vårdgivarna. Inom området cancer väntas etablerade läkemedel utsättas för konkurrens av biosimilarer. I februari 2017 godkändes den första biosimilaren till läkemedlet MabThera (rituximab), som används bland annat för non-Hodgkins lymfom och kronisk lymfatisk leukemi. MabThera har även godkänd indikation reumatoid artrit och har också en off-label användning vid behandling av MS. Biosimilarerna tillhandahålls inte i Sverige, vilket kan ha sin förklaring i en ännu olöst patenträttsfråga. MabThera används på sjukhus och försäljningen uppgick 2016 till 470 miljoner kronor. Biosimilarer till bröstcancerläkemedlet Herceptin (trastuzumab) finns ännu inte godkända, men förväntas komma framöver.<sup>15</sup> Herceptin används huvudsakligen i slutenvården och försäljningen uppgick 2016 till 345 miljoner kronor. Behandling med rituximab och trastuzumab är båda att betrakta som medel – långtidsbehandlingar<sup>16</sup>. Detta innebär att valet av produkt vid nyinsättning fortfarande kommer att ha en påverkan på konkurrensen, men för att skapa bästa förutsättningarna för konkurrens är även frågan om switch aktuell.

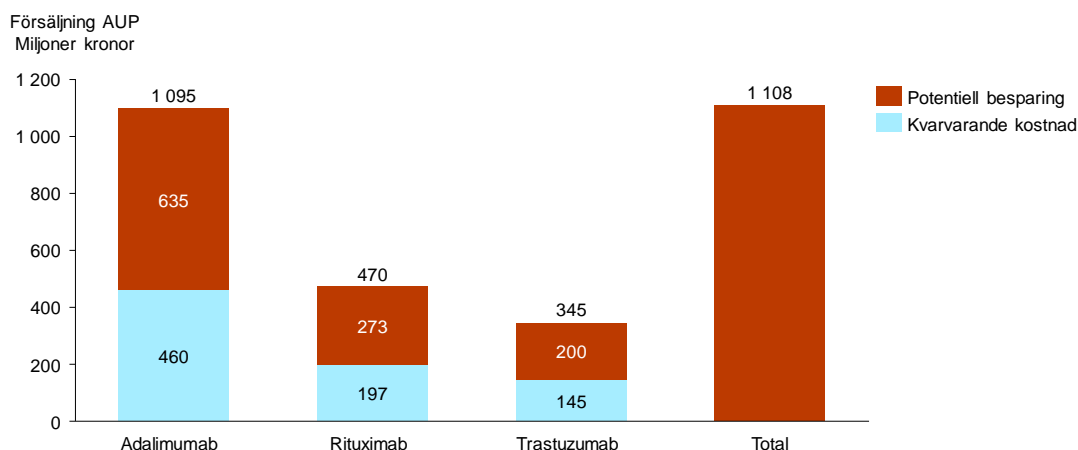
Hur mycket behandlingskostnaden kommer att sjunka för respektive substans är svårt att förutspå. Som tidigare beskrivits kan kostnadsskillnaderna variera mycket. För att uppskatta potentiella reduceringar i behandlingskostnader och kostnadsbesparingar kan man i ett exempel utgå från den genomsnittliga prisreduceringen som observerats för infliximab, vilket motsvarar 58 procent. Om kostnaden för de ovan nämnda substanserna skulle minska med 58 procent skulle

<sup>15</sup> Socialstyrelsen (2017)

<sup>16</sup> Längre behandling än den med filgrastim men sannolikt kortare behandling än den med TNF- $\alpha$ -hämmarna.

detta resultera i en kostnadsbesparing motsvarande cirka 1,1 miljarder kronor, räknat på 2016 års volymer.

Figur 9. Potentiella kostnadsbesparingar vid 58 procent lägre kostnad, AUP, användning år 2016.



Källa: E-hälsomyndigheten samt TLV:s bearbetning.

Detta förutsätter att behandlingsvolymerna är samma som för 2016. Sannolikt skulle dock inte de totala kostnadsbesparingarna uppgå till detta, då det är rimligt att anta att fler patienter kommer att få behandling när behandlingskostnaderna blir lägre.

## 11.3 Områdets framtida utmaningar

### 11.3.1 Mutipel switch

I både Sverige och flera andra europeiska länder ökar acceptansen för switch mellan referensläkemedel och biosimilar. I ett flertal länder har även motsvarande myndighet till Läkemedelsverket uttalat sig om att det är att betrakta som säkert, under förutsättning att det sker under kontroll av förskrivare/sjukvårdspersonal.

I takt med att flera biosimilarer lanseras, blir frågan om multipel switch mer aktuell. Mutipel switch innebär att en patient under pågående behandling byter produkt fler än en gång, antingen från produkt ett till produkt två och därefter tillbaka till produkt ett, alternativt att det sker en switch till en tredje produkt. Produkterna kan vara biologiskt referensläkemedel eller biosimilarer. Multipel switch är ännu inte lika accepterat som en enstaka switch, vilket även Läkemedelsverket framhåller.<sup>17</sup> Framför allt har frågan väckts om det är säkert att byta från en biosimilar till en annan biosimilar, då dessa aldrig har jämförts med varandra i en godkännandeprocess och det då inte är klarlagt att de är tillräckligt lika.

Konkurrensen främjas om fler aktörer har tillgång till marknaden. Denna möjlighet begränsas om multipel switch inte anses vara säkert. Sannolikt kommer då den första biosimilaren som lanseras på marknaden att ha en fördel jämfört med

<sup>17</sup> Läkemedelsverket (2017)

biosimilarer som lanseras senare. Om multipel switch bedöms som säkert för patienten, kan konkurrensen således främjas ytterligare, vilket kan leda till lägre behandlingskostnader och behandling av fler patienter. TLV anser därför att frågan om multipel switch bör fortsätta att utredas, med fokus på klinisk effekt och säkerhet, för att avgöra om multipel switch kan betraktas som säkert.

#### 11.3.2 Biosimilarer inom nya användningsområden

Under kommande år väntas biosimilarer inom medel- och långtidsbehandling inom nya användningsområden, exempelvis cancer, komma ut på marknaden.

Vårdgivarna inom dessa områden har sannolikt inte tidigare varit i nära kontakt med frågan om switch mellan referensläkemedel och biosimilarer.

Utbildningsinsatser om säkerhet samt effekt kan komma att behövas samt information om skillnader i behandlingskostnader mellan produkter.

Den nationella informationen från Läkemedelsverket om effekt och säkerhet är ett första steg i att bidra med stöd till vårdgivare oavsett tidigare vana vid behandling med biosimilarer. Vidare är det viktigt att följa upp användningen för att identifiera valet av produkt och regionala skillnader.

## 12 Uppgifter om aktuella kostnader

---

Enligt Läkemedelsverket bedöms en godkänd biosimilar ha likvärdig nytta–risk balans som referensprodukten. Läkemedelsverket beskriver också att det, ur ett regulatoriskt perspektiv, vid nyinsättning av läkemedel är okontroversiellt att välja en biosimilar samt att det heller inte finns några hinder för att under pågående behandling byta från referensläkemedel till biosimilar på klinik eller för läkare att byta vid förskrivning när sjukdomen är i stabil fas och patienten är välinformerad.

Som tidigare beskrivits, skapas inget medicinskt mervärde för den enskilda patienten vid behandling med en biosimilar jämfört med ett referensläkemedel. Konkurrens mellan produkter kan däremot leda till lägre behandlingskostnader, vilket kan innebära att fler patienter kan få behandling eller att resurser kan frigöras till andra områden. I TLV:s rapport *Analys av marknaden för biosimilarer* belystes vikten av att berörda vårdgivare har tillgång till information om behandlingskostnader för referensläkemedel och biosimilarer<sup>18</sup>. Information om behandlingskostnader möjliggör för vårdgivarna att fatta mer välgrundade beslut vid val av produkt, vilket också kan skapa bättre förutsättningar för konkurrens och lägre behandlingskostnader.

I Sverige har samtliga berörda inom vården tillgång till behandlingskostnader för referensläkemedel och biosimilarer, oavsett om produkterna används inom öppen- eller slutenvården. I de fall produkterna omfattas av sidoöverenskommelser och där återbäringen från företag till landsting är belagda med sekretess, finns inte information om läkemedelskostnader efter återbäring tillgängliga via TLV:s webbplats. Dock finns informationen fortfarande tillgänglig för personer som behöver denna för att kunna utföra sitt arbete, exempelvis berörda verksamhetschefer, förskrivare och personer som arbetar med strategiska läkemedelsfrågor. Detta sker genom ett kommunikationsdokument, som tydligt redovisar läkemedelskostnader efter återbäring. I samband med att sidoöverenskommelserna börjar gälla, förmedlas detta dokument till samtliga landsting och som kan distribuera det till samtliga berörda inom landstingen, inklusive vårdgivare.

I övrigt finns de av TLV fastställda AUP tillgängliga i pris- och beslutsdatabasen på TLV:s webbplats. Läkemedel som används i slutenvården upphandlas i regel av respektive landsting. Priserna kan därför variera mellan landstingen. För aktuell information om priser för produkter som är upphandlade, bör man som berörd vända sig direkt till läkemedelsansvariga inom sitt landsting för att få ta del av uppgifterna.

---

<sup>18</sup> TLV (2016a)

## Referenser

---

Läkemedelsverket (2017) Producentoberoende information om biosimilarer, november 2017, Läkemedelsverket

Socialstyrelsen (2017) Läkemedelsförsäljning i Sverige – analys och prognos 2017–2019, april 2017, Socialstyrelsen:

<http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2017/2017-4-25>

TLV (2016a) Analys av marknaden för biologiska läkemedel med konkurrens av biosimilarer, juni 2016, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket:

<https://www.tlv.se/tlv/Rapporter/Analys-av-marknaden-for-biosimilarer/>

TLV (2016b) Det svenska periodens vara-systemet - En analys av prisdynamiken på marknaden för utbytbara läkemedel, november 2016, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket:

<https://www.tlv.se/tlv/Rapporter/Det-svenska-periodens-vara-systemet/>

# Appendix

---

## *Internationell utblick*

### Norge

Statens Legemiddelverk (Norwegian Medicines Agency, NOMA) har en i grunden positiv inställning till möjligheten att kunna genomföra switch från ett referensläkemedel till en biosimilar. I en rapport publicerad i maj 2017 [1] föreslår NOMA att apotekslagen ändras så att det även blir tillåtet med utbyte av biologiska läkemedel på apotek. Rapporten innehåller ett kapitel om utbytbart av biologiska läkemedel och där NOMA, utifrån vad som är sedan tidigare känt inom området anger sin ståndpunkt gällande utbytbart. Bland annat framhåller de att inga immunogenicitetsreaktioner relaterade till byte mellan referensläkemedel och biosimilar har registrerats sedan biosimilarer började användas 2006. För att kunna följa batchnummer för övervakning både av biosimilarer, men även biologiska referensläkemedel, föreslår NOMA att information om förpackningens batchnummer ska sändas från apotek till förskrivare eller till patientjournalen. NOMA hänvisar till en artikel i tidskriften BioDrugs [2] där författarna drar slutsatsen att biosimilarer som är godkända i EU är utbytbara.

På NOMA:s webbplats finns också information om vikten av att vid biverkningsrapportering kunna spåra när och var ett biologiskt läkemedel (referensläkemedel eller biosimilar) tillverkats. Batchnumret är viktigt och hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att ange det i patientens journal vid administrering av biologiska läkemedel. Om en patient själv rapporterar en biverkning av ett biologiskt läkemedel, bör hen även ange batchnummer.

### Finland

*Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet*, Fimea, har på sin webbplats publicerat information om sin ståndpunkt kring utbytbart mellan biosimilarer godkända i Europeiska unionen och deras referensläkemedel [3]. Ståndpunkten innehåller information om biologiska läkemedel och baserar sig på en utredning som gjorts av Fimea och experter som de anlitat. Den utgör en rekommendation till hälso- och sjukvården. Fimeas nuvarande ståndpunkt är att biosimilar och referensläkemedel eller biosimilarer med samma referensprodukt är utbytbara med hjälp och under övervakning av hälso- och sjukvårdspersonal.

Med utbytbart avses utbyte av en biosimilar till dess referenspreparat (originalläkemedel) och vice versa under kontroll av hälso- och sjukvårdspersonal. Inget ställningstagande görs gällande läkemedelsutbyte som utförs på apotek

(generisk substitution). Utifrån utredningen har Fimea kommit till följande slutsatser, vilka publiceras på deras webbplats:

- Utbyte av icke-likartade biologiska läkemedel förekommer relativt ofta inom hälso- och sjukvården och i allmänhet har inga biverkningar förekommit i samband med utbytet.
- Det finns inga bevis på biverkningar till följd av utbyte av ett referensläkemedel till en biosimilar.
- Den teoretiska grunden för risker som har framförts är svag.
- Utbyte av en biosimilar och dess referenspreparat verkar inte vara förenat med större risker än de associerade till förändringar i tillverkningsprocessen för biologiska läkemedel. I det senare fallet förekommer det mycket sällan biverkningar.
- Man kan utgå från att biosimilarer som har samma referenspreparat är inbördes utbytbara. Inga studier om inbördes utbyte av biosimilarer har publicerats.

## Danmark

Lægemedelstyrelsen i Danmark har information om biologiska läkemedel tillgänglig på sin webbplats. Där finns bland annat ett dokument med vanliga frågor och svar om biologiska läkemedel och biosimilarer. Myndigheten gör bedömningen att det inte föreligger några risker med att genomföra switch till en biosimilar ur ett patientperspektiv, förutsatt att detta görs på ett ordnat sätt. För att en biosimilar ska bli godkänd krävs att den har samma effektprofil som referensläkemedlet, vilket innebär att patienten inte kommer att uppleva några förändringar vid behandling med en biosimilar. Vidare framgår att patienten kan förvänta sig att uppleva samma biverkningar som associeras med referensläkemedlet [4].

Eftersom det händer mycket på området med många substanser som nyligen fått eller kommer att få konkurrens av biosimilarer, för att försäkra sig om en patientsäker användning och att en produktspecifik övervakning av nya biologiska läkemedel och biosimilarer sker, gjorde Lægemedelstyrelsen och hälsoministeriet i Danmark en handlingsplan för utökad övervakning under 2015–2016.

Handlingsplanen hade fyra delområden:

1. Specifika aktiviteter för att främja övervakning på produktnivå.
2. Informationsinsatser för att förbättra hälso- och sjukvårdspersonalens förståelse för produktspecifik övervakning och patienternas säkerhet när de använder dessa läkemedel.
3. Lansera digitala lösningar på sjukhus och vårdmottagningar för att förenkla för hälso- och sjukvårdspersonalen att rapportera biverkningar.



4. Speciellt fokus på Lægemedelstyrelsen när det gäller övervakning av säkerheten kring användning av denna typ av läkemedel.

Handlingsplanen implementerades i samarbete mellan Lægemedelstyrelsen och en arbetsgrupp med representanter från danska patienter, det danska läkarförbundet, Danmarks läkemedelsindustriförening, generikaförening och parallellimportförening samt de danska regionerna.

I Lægemedelstyrelsens årliga farmakovigilansrapport (farmakovigilans = biverkningsövervakning) 2016 [5] hänvisas till en rapport som publicerades februari 2017 och som beskriver resultatet av aktiviteterna i handlingsplanen [6]. Där framgår att det under den utökade biverkningsövervakningen inte rapporterades in något som skiljer ut sig från de kända biverkningarna för respektive biologisk substans. Laegemiddelstyrelsen har inte identifierat några skillnader avseende säkerhet vid byte från referensläkemedel till biosimilar. Detta utifrån både resultat vid litteraturgenomgången och de biverkningar som rapporterats.

#### Referenser till *Internationell utblick*:

1. Legemiddelverkets oppsummering om bytte av biologiske legemidler i apotek til Helse- og omsorgsdepartementet . Refnr 17/06581-1, (2017, 2017-10-18) Tillgänglig:  
<https://legemiddelverket.no/Documents/Import%20og%20salg/Apotek%20kokenomi/17-06581-1%20Oppdatert%20informasjon%20om%20bytte%20av%20biologiske%20legemidler%20i%20apotek%2020170531.pdf>
2. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, Giezen T et al., “*Interchangeability of Biosimilars: a European Perspective*”. BioDrugs (2017) vol 31 pp. 83–91
3. Fimeas ståndpunkt beträffande utbytbarhet av biosimilarer, 2016 (2017-10-18). Tillgänglig:  
[https://www.fimea.fi/web/sv/lakemedelssakerhet\\_och\\_information/biosimilarer/fimeas-standpunkt-betreffande-utbytbarhet-av-biosimilarer](https://www.fimea.fi/web/sv/lakemedelssakerhet_och_information/biosimilarer/fimeas-standpunkt-betreffande-utbytbarhet-av-biosimilarer)
4. Laegemiddelstyrelsen, Danmark: Spørgsmål og svar om biologiske og biosimilære lægemidler, 2016 (2017-10-18)
5. Annual Pharmacovigilance report 2016 of the Danish Medicines Agency, 2016 (2017-10-18). Tillgänglig:  
<https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/publications/2017/annual-pharmacovigilance-report-2016-of-the-danish-medicines-agency/~media/2D142F57480A4448A6D02FE0415B8AD8.ashx>
6. Bivirkningsindbiretninger om og forbrug af utvalgte biologiske lægemidler, 2017 (2017-10-18). Tillgänglig:  
<http://laegemiddelstyrelsen.dk/da/bivirkninger/biologiske-og-biosimilære-lægemidler/~media/4636AF32DDC348F29DB2E6789D94C19E.ashx>