

**Analysera switch
och i förlängningen utbyttbarhet av
biologiska läkemedel på apotek
S2022/04810 (delvis)**

Delredovisning från Läkemedelsverket

Datum: 2023-09-15

Dnr: 1.1.8-2023-010712

Sammanfattning

Läkemedelsverket fick i regleringsbrevet för år 2023 i uppdrag att analysera evidensen för enkel och multipel switch av biologiska läkemedel. Utifrån den genomförda analysen ska myndigheten även utreda möjlighet till utbytbart av biologiska läkemedel på apotek. Vid bedömningen av switch inom sjukvården och utbytbart av biologiska läkemedel på apotek ska särskild hänsyn tas till klinisk effekt och säkerhet. I uppdraget ingår att studera hur andra jämförbara länder arbetar med utbytbart för biologiska läkemedel.

I denna delredovisning presenteras en nulägesbeskrivning som visar att switch, även multipel switch dvs. flera byten, är vanligt förekommande och till synes allmänt accepterat både inom slutenvården och vid förskrivning inom öppenvården i Sverige. Det är viktigt med adekvat information till patienten för att undvika felanvändning vid switch vilket beskrivs av de tillfrågade specialist- och patientföreningarna. Då såväl volym att injicera, som hjälpämnen och doseringshjälpmedel, varierar mellan biosimilarer är det rimligt att anta att inte alla biosimilarer passar alla patienter och därför kan en bedömning avseende dessa aspekter behöva göras när man överväger switch för en patient.

Information insamlad från litteraturen och efter förfrågan till några utvalda läkemedelsmyndigheter i andra länder inom Europa bekräftar bilden av att switch tycks praktiseras brett. Det vetenskapliga stödet för multipel switch är ännu begränsat då det finns relativt få studier som specifikt har studerat och utvärderat detta och bara i ett fåtal av dessa finns kontrollgrupper som möjliggör en direkt jämförelse mellan referensläkemedel och biosimilar. Det finns få publikationer som beskriver användning av andra biologiska läkemedel än olika tumörnekrosfaktor alfa-hämmare (s.k. TNF-hämmare) varför bredden av terapiområden inte kan anses täckt. De data Läkemedelsverket har som grund för ställningstagandet får därför anses begränsad. Det finns dock inga tecken på ändrat effekt- eller säkerhetsmönster utan även multipel switch beskrivs övergripande som oproblematiskt ur effekt- och säkerhetsperspektiv.

Det går inte utifrån insamlade data att fullt ut kvantifiera omfattningen av multipel switch i Sverige eller internationellt. Det tycks praktiseras brett men antal byten och tid mellan byten för varje patient för enskilda läkemedel/terapiområden framgår inte. Givet att switch praktiserats i över 10 år och det inte har kommit några signaler om negativa effekter vid switch till Läkemedelsverkets kännedom, anser Läkemedelsverket att det inte längre finns något skäl att avråda ifrån eller begränsa möjligheterna till enkel eller multipel switch till och mellan de referensprodukter/biosimilarer som finns på marknaden idag. Detta ligger i linje med vad EMA och läkemedelsmyndigheter i andra EU-länder uttalat.

Som bakgrund inför det fortsatta arbetet inom detta uppdrag presenteras även en beskrivning av det nuvarande systemet för utbytbart som idag i huvudsak praktiseras för läkemedel med kemiska substanser, vanligtvis generika. Utifrån lagtexten i läkemedelslagen (2015:513) skulle det vara möjligt att bevilja utbytbart även för biosimilarer men något beviljande har inte skett för någon biosimilar (augusti 2023).

Summary

The Swedish Medical Products Agency was assigned in its appropriation direction for 2023 with analysing the evidence for single and multiple switches between biological medicinal products. From the resulting analysis the authority will also evaluate the possibility of interchangeability of biological medicinal products at pharmacy level. Special consideration shall be given to clinical efficacy and safety when deciding on switching within the healthcare system and interchangeability of biological medicinal products at pharmacies.

In this interim report the current state of affairs is described, which indicates that switching (including multiple switching) occurs commonly and seems to be generally accepted in Sweden, both in the inpatient setting and when prescribing in the outpatient setting. Adequate patient information is important to avoid incorrect administration when switching, as highlighted by the specialist and patient organisations consulted. As injection volume, excipients and devices may differ between biosimilars, it is prudent to assume that not all biosimilars suit all patients and an evaluation of these aspects may be needed when considering switching a patient.

Information retrieved from literature and following requests to selected medicines agencies in other European countries confirms the perception that switching is widely practised. The scientific support for multiple switching is still limited, as there are relatively few studies that have specifically studied and evaluated this, and in only a few of these was there a control group that allows for direct comparison between reference product and biosimilar. There are few studies that describe the use of biological medicinal products other than various tumour necrosis factor alpha blockers (TNF-blockers), thus the full breadth of the therapeutic area cannot be considered covered. The data that the Swedish Medical Products Agency has as basis for decision-making may therefore be considered limited. However, there are no indications of altered efficacy or safety profile. Indeed, multiple switching is generally described as unproblematic from efficacy and safety perspectives.

From the data retrieved it is not possible to fully quantify the extent of multiple switching in Sweden or internationally. It seems widely practiced, but the number of switches and time between switches for each patient for individual drugs/therapeutic areas are not clear. Given that switching has been practiced for over 10 years and there have been to the best knowledge of the Swedish Medical Products Agency no signals of negative effects when switching, the Swedish Medical Products Agency is of the opinion that there is no longer cause to discourage or restrict single or multiple switching to and between the reference products/biosimilars on the market today. This is in line with what the European Medicines Agency (EMA) and medicines agencies in other EU countries have declared.

As a background to future assignment work, this interim report presents a description of the current system applied for the substitution of medicines at pharmacies in Sweden. Currently, substitution of medicines at pharmacies is applied for medicinal products with chemically synthesised substances (usually generics). From a legal perspective it would be possible to include medicinal products of biologic origin in this system, but this has not yet been applied (August 2023).

Innehållsförteckning

Sammanfattning	2
Summary	3
1. Uppdraget	6
1.1. Beskrivning av uppdraget	6
1.2. Tolkning av uppdraget	6
1.3. Begrepp.....	6
2. Samråd	8
3. Bakgrund	8
3.1. Vad är ett biologiskt läkemedel?	8
3.2. Vad är en biosimilar?	9
3.3. Godkända biosimilarer i Sverige	10
4. Switch av biosimilarer i Sverige – nulägesbeskrivning	10
4.1. Data från Svensk Reumatologis Kvalitetsregister	11
4.2. Översikt från TLV.....	12
4.3. Data från nationell biverkningsrapportering.....	15
4.4. Inspel från specialistläkarföreningar och patientföreningar.....	16
5. Switch av biosimilarer i ett urval jämförbara länder	17
5.1. Norge, Finland, Danmark.....	17
5.2. EU och Storbritannien.....	17
6. Litteratursammanställning – switch	18
6.1. Introduktion.....	18
6.2. Metod	18
6.3. Resultat	18
6.4. Sammanfattning av litteraturgranskningen	26
7. Generiskt utbyte på apotek – nulägesbeskrivning	27
8. Diskussion och slutsats	28
8.1. Diskussion	28
Läkemedelsverket	4

8.2. Slutsats.....	30
Bilaga 1. Biosimilarer i Sverige, maj 2023	31
Bilaga 2. Grafisk presentation för switch av biosimilarer i Sverige, juni 2023.....	34
Bilaga 3. Litteratursökning multipel switch Embase, Pubmed och Web of Science (juni 2023).....	37
Bilaga 4. Översikt samtliga publikationer inklusive huvudsakliga resultat, konklusion samt komplett referenslista för litteratursökningen	40

1. Uppdraget

1.1. Beskrivning av uppdraget

Läkemedelsverket fick i regleringsbrevet för år 2023 i uppdrag att analysera evidensen för enkel och multipel switch av biologiska läkemedel. Utifrån den genomförda analysen ska myndigheten även utreda möjlighet till utbytbarhet av biologiska läkemedel på apotek. Vid bedömningen av switch inom sjukvården och utbytbarhet av biologiska läkemedel på apotek ska särskild hänsyn tas till klinisk effekt och säkerhet. I uppdraget ingår att studera hur andra jämförbara länder arbetar med utbytbarhet för biologiska läkemedel.

Som bakgrund till uppdraget bör nämnas att Läkemedelsverket och TLV år 2017 rapporterade ett liknande uppdrag till regeringen, baserat på erfarenheter vid den tiden.^{1,2} En av slutsatserna som drogs då var att tills vidare inte rekommendera upprepade byten mellan biosimilar och referensprodukt (multipel switch), en bedömning som främst grundades på att den teoretiska risken för immunologiska reaktioner vid frekventa byten var ofullständigt belyst. Man bedömde att det fanns behov av ytterligare klinisk erfarenhet och relevanta studier för att bringa klarhet inom området.

1.2. Tolkning av uppdraget

Detta regeringsuppdrag presenteras i två delar: denna delredovisning och en slutredovisning (avrapporteras senast 2024-04-30). Den nu aktuella delredovisningen består av en beskrivning av nuläget i Sverige vad gäller switch respektive utbytbarhet, en omvärldsanalys med fokus på Norden, EU och Storbritannien samt en litteratursammanställning avseende multipel switch.

Med begreppet switch avses växlande användning av det ursprungliga biologiska läkemedlet (referensläkemedlet) och biosimilarer till följd av växelvis förskrivning eller användning inom sjukvården. I delredovisningen görs åtskillnad mellan enkel och multipel switch beroende på om patienter som tidigare fått ett referensläkemedel istället får en biosimilar förskrivet vid ett tillfälle och sedan fortsätter få samma biosimilar eller om det skett ett flertal byten till och mellan biosimilarer och referensläkemedel. Den översiktliga litteraturgenomgång som Läkemedelsverket har gjort belyser erfarenheterna kring multipel switch globalt för att kartlägga eventuell känd påverkan på effekt eller säkerhet. Uppdraget omfattar även enkel switch. Den delen är i nuläget kartlagd i delredovisningsrapporten utan någon fullständig litteraturgenomgång då det finns mycket erfarenhet vad gäller enkel switch i Sverige. Någon fullständig genomgång av litteratur avseende enkel switch har därför inte bedömts rimlig att genomföra då den skulle ha blivit mycket omfattande och har inte heller bedömts nödvändig. I rapporten begränsas litteraturgenomgången av enkel switch till sådana artiklar som även behandlar multipel switch.

Delredovisningen fokuserar framför allt på switch medan den del av uppdraget som rör möjlig framtida utbytbarhet på apotek huvudsakligen kommer ingå i slutredovisningen. Som bakgrundsinformation ingår i denna delredovisning en beskrivning av nuvarande utbytbarhetssystem i Sverige. Arbetet med att bedöma lämpligheten för att införa ett system för utbytbarhet av biosimilarer på apotek i Sverige kommer att diskuteras i slutredovisningen, tillsammans med en beskrivning av hur ett sådant system skulle kunna utformas om bedömningen blir att detta bör göras. Detta kommer ske efter inhämtande av synpunkter från berörda intressenter.

1.3. Begrepp

Definitioner av några centrala begrepp som används i denna delredovisning:

¹ [Rapport: Producentoberoende information om biosimilarer \(tlv.se\).](#)

² [Kunskapsunderlag om biosimilarer - Läkemedelsverket \(tlv.se\).](#)

Aktiv substans

Beståndsdel i ett läkemedel som ger det dess medicinska effekt.

Biosimilar

En biosimilar är ett biologiskt läkemedel som är mycket likt ett annat biologiskt läkemedel som redan är godkänt för försäljning inom EU och som innehåller samma aktiva substans (referensläkemedlet). För att få ett godkännande av en biosimilar krävs att tillverkaren kan visa likvärdighet med referensläkemedlet avseende kvalitet, exponering, effekt och säkerhet.

Duplikat

En produkt som vid ansökningstillfället helt motsvarar en annan produkt, förutom när det gäller läkemedlets namn och innehavaren av godkännande för försäljning.

Generiska läkemedel eller generika

Ett läkemedel med en kemisk substans som har samma farmaceutiska beredningsform och samma innehåll (mängd) av aktiv substans som ett originalläkemedel (referensprodukt) och är bioekvivalent med originalet. dvs. har visats i studier ge lika höga halter/exponering av läkemedel i blodet.

Godkänd indikation

Det sjukdomstillstånd för vilket ett läkemedel godkänts för marknadsföring.

Immunogenicitet (även: immunogenitet)

I detta sammanhang avses uppkomst av antikroppar riktade mot läkemedlet (anti-drog-antikroppar, ADA). Dessa kan ge upphov till allergiska biverkningar, infusions- eller injektionsreaktioner samt i vissa fall leda till minskad behandlingseffekt genom att blockera den aktiva substansens möjlighet att binda till sitt mål (s.k. neutraliserande antikroppar) eller snabba på nedbrytningen av den aktiva substansen.

Interventionsstudie

En studiedesign där studiedeltagarna exponeras för någon form av intervention, till exempel ett läkemedel, en medicinteknisk produkt, eller en kirurgisk metod. Kallas även experimentell studie. Randomiserad klinisk prövning är ett exempel på en interventionsstudie.

Namngivning av läkemedel i denna delredovisning

Läkemedel som beskrivs i denna delredovisning namnges i de flesta fall med substansnamn. Dessa är gemensamma för referensläkemedlet och dess biosimilarer. Frågan om möjlig switch och utbytbarhet ställs därmed avseende en grupp läkemedel med samma substans. I vissa fall skrivs läkemedlens produktnamn ut (då inom parentes efter substansnamnet) då det för allmänheten är dessa som är mest kända och de är unika för varje läkemedel. Samma läkemedel kan dock säljas under flera namn och produktnamnen kan förändras över tid.

Nocebo-effekt

Negativ upplevelse orsakad av negativ förväntan.

Nyinsättning

Den första gången en patient behandlas med en viss substans.

Observationell studie

En studiedesign som innebär att man studerar ett naturligt skeende, ofta utfall efter en behandling som man som forskare inte kan påverka. Kohortstudier och fall-kontroll studier är exempel på observationella studier.

Placebo-effekt

Positiv upplevelse orsakad av positiv förväntan.

Referensläkemedel

Det läkemedel med ett fullständigt utvecklingsprogram som biosimilaren jämförts med inför godkännandet. Benämns ibland som originalläkemedel.

Rekvisitionsläkemedel

Läkemedel som inskaffas till sjukvårdens öppen- eller slutenvård genom särskilt beställnings- och betalningsförfarande. Som regel ges läkemedlet också på plats till patienten.

Selektionsbias

Ett urvalsfel som uppstår t.ex. när associationen mellan exponering och utfall skiljer sig åt för de som deltar jämfört med de som inte deltar i en studie. Selektionsbias uppkommer beroende på hur studiedeltagare väljs ut till en studie eller hur studiedeltagare deltar eller stannar kvar i en studie.

Slutenvård

Hälso- och sjukvård när den ges till patient vars tillstånd kräver resurser som inte kan tillgodoses inom öppenvård eller hemsjukvård. Exempel på slutenvård är när patienten är inlagd på ett sjukhus.

Switch

I uppdraget används begreppet switch. Med detta avses ett byte av läkemedel som följd av växlande användning av det ursprungliga biologiska läkemedlet (referensläkemedlet) och biosimilarer till följd av växelvis förskrivning eller användning inom sjukvården. Switch kan vara *enkel switch*, dvs. ett byte, eller multipel.

Med *multipl switch* (dubbel switch, trippel switch etc.) avses upprepade byten mellan referensläkemedel och biosimilarer eller mellan olika biosimilarer.

Utbytbarhet

Med utbytbarhet på apotek avses det utbyte som sker på apoteket, där apoteket erbjuder patienten det billigaste utbytbara läkemedlet på marknaden.

Öppenvård

Hälso- och sjukvård när den ges till patient som har ett tillstånd där aktuell vårdinsats förväntas kunna avslutas inom ett begränsat antal timmar. Exempel på öppenvård är ett besök på en vårdcentral eller hos öppenvårdsspecialist eller ett besök på ett sjukhus vid så kallad dagvård, dvs. då patienten vistas på vårdinrättning dagtid men sover hemma.

2. Samråd

Läkemedelsverket ska i uppdraget inhämta synpunkter från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) och Socialstyrelsen. Myndigheten ska även ha en dialog med relevanta experter inom hälso- och sjukvård, såsom Partnerskapet för kunskapsstyrning, relevanta Nationella Programområden, Sveriges Läkemedelskommittéer, genom Nätverket för Sveriges läkemedelskommittéer (LOK) samt patient- och branschorganisationer. Dialoger genomfördes både som möten och genom skriftlig kommunikation med intressenter och kommer att fortgå under det fortsatta arbetet med uppdraget inför slutredovisning.

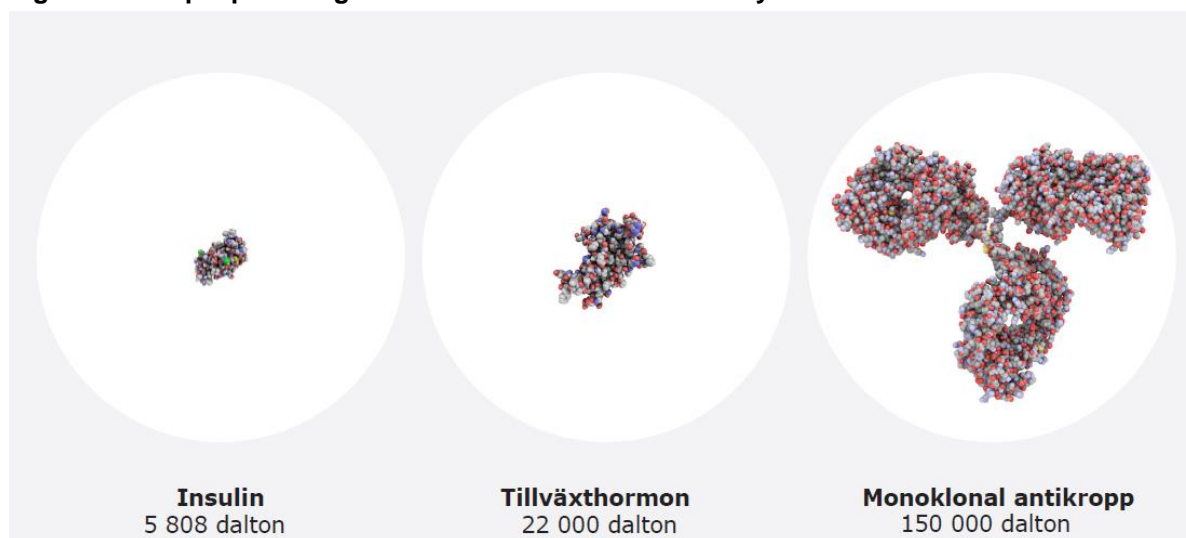
3. Bakgrund

3.1. Vad är ett biologiskt läkemedel?

Biologiska läkemedel innehåller aktiva substanser som producerats i eller renats fram ur material av biologiskt ursprung, t.ex. levande celler eller organismer. De flesta biologiska läkemedel som används kliniskt idag innehåller aktiva substanser som består av proteiner. Dessa kan variera i storlek och strukturell komplexitet, från relativt små proteiner som insulin eller tillväxthormon till större och mer komplexa, som exempelvis koaguleringsfaktorer eller monoklonala antikroppar (se Figur 1). Även om

storlek och komplexitet skiljer mellan olika biologiska läkemedel är samtliga aktiva substanser relativt stora molekyler jämfört med de som tillverkats genom kemisk syntes.

Figur 1: Exempel på biologiska läkemedel och deras molekylvikt



Exempel på biologiska läkemedel som godkänts i EU, med massan angiven i dalton. Bild från Biosimilarer i EU, Vägledning för vårdpersonal (europa.EU).³

Biologiska läkemedel är väletablerade i klinisk praxis, och i många fall outhärliga i behandlingen av allvarliga och kroniska sjukdomar som exempelvis diabetes, autoimmuna sjukdomar och cancer.

3.2. Vad är en biosimilar?

En biosimilar är ett biologiskt läkemedel som är mycket likt och innehåller samma aktiva substans som ett annat biologiskt läkemedel som redan är godkänt för försäljning inom EU (det så kallade referensläkemedlet). Godkända biosimilarer får sättas på marknaden så snart marknadsskyddet för referensläkemedlet löpt ut vilket vanligtvis är tio år efter att referensläkemedlet först godkändes. För att få ett godkännande av en biosimilar krävs att tillverkaren kan visa likvärdighet med referensläkemedlet, det vill säga en hög grad av likhet i fråga om proteinstruktur, föreningsmönster, biologisk aktivitet, samt effekt, säkerhet och immunogenicitet⁴. Biosimilaren ska därtill tillverkas enligt de normer för farmaceutisk kvalitet som gäller för alla biologiska läkemedel inom EU.

Likvärdighet i proteinstrukturen och den biologiska funktionen mellan biosimilaren och referensläkemedlet utvärderas och fastställs med hjälp av känsliga analystekniker som kan upptäcka små skillnader. Biosimilarens och referensläkemedlets aminosyrasekvenser ska vara identiska, men små skillnader i till exempel glykosylering (dvs. kolhydrater bundna till proteinet) kan accepteras. Värt att notera är att tillverkningsmetoden för biologiska läkemedel ger upphov till variation i strukturen för både referensläkemedel och biosimilarer.

Läkemedlets effekt, säkerhet och immunogenicitet studeras i kliniska studier i människor. De kliniska studierna utformas för att bekräfta likvärdighet mellan biosimilaren och referensläkemedlet. Ofta görs både en studie i friska frivilliga försökspersoner som visar på likvärdig exponering för läkemedlet i plasma (så kallad farmakokinetisk jämförande studie) och en studie i patienter vid en för

³ [Biosimilarer i EU – Vägledning för vårdpersonal.](#)

⁴ [Guideline on similar biological medicinal products, CHMP/437/04 Rev 1.](#)

referensläkemedlet godkänd indikation som visar på likvärdighet i andra kliniska utvärderingsvariabler avseende effekt, säkerhet och immunogenicitet.

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

För vissa av de mindre komplexa biologiska läkemedlen anses det räcka med ett mer begränsat kliniskt program för att visa likvärdighet då en stor del av bedömningen kan vila på uppvisad likhet i jämförande kvalitetsstudier.

Trots att en biosimilar bedömts likvärdig sitt referensläkemedel avseende effekt och säkerhet kan vissa skillnader avseende användning av produkterna finnas mellan referensläkemedlet och biosimilaren. Gällande lagstiftning medger t.ex. att skillnader i handhavande mellan referensläkemedlet och biosimilaren kan förekomma. En annan skillnad är att formuleringen kan få skilja sig mellan referensläkemedlet och biosimilaren, t.ex. avseende hjälpämnen eller koncentration av den aktiva substansen i läkemedlet och därmed kan även injektionsvolymen skilja sig åt. Vid varje godkännande av en biosimilar beaktas dessa potentiella skillnader och vid behov anpassas produktinformationen för biosimilaren utifrån situationen.

Behandling med biosimilarer görs av förskrivande läkare i samråd med patienten. Det gäller både val mellan referensläkemedel och biosimilar vid start av behandling såväl som eventuell ändrad förskrivning under pågående behandling (switch). Nationella och regionala behandlingsrekommendationer ger anvisningar om vilka faktorer som bör beaktas vid dessa beslut.

3.3. Godkända biosimilarer i Sverige

I de allra flesta fall godkänns biosimilarer i den centrala proceduren. Det innebär att EU-kommissionen godkänner produkten för hela EU-marknaden baserat på ett yttrande från den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA). De första godkändes 2006 och var biosimilarer med tillväxthormonet somatropin. Året efter godkändes biosimilarer med substansen erythropoetin som bland annat används för behandling av blodbrist och 2008 godkändes de första biosimilarna med den aktiva substansen filgrastim för stimulering av bildandet av vita blodkroppar, till exempel vid behandling av cancer. Den första biosimilaren till en monoklonal antikropp, infliximab, som används mot bland annat reumatoid artrit och ulcerös kolit, godkändes 2013.

Totalt har kommissionen godkänt 93 biosimilarer (maj 2023), utifrån 18 olika biologiska referensläkemedel, sedan 2006. Alla dessa finns dock inte tillgängliga idag då företagen återtagit marknadsföringstillståndet för vissa. Ingen biosimilar har återtagits av skäl som berör produktens effekt och säkerhet. Godkännande innebär dock inte automatiskt att produkterna sedan finns tillgängliga i varje EU-land då företagen själva bestämmer hur och var de vill marknadsföra sin produkt, vilket medför att ett antal biosimilarer inte marknadsförs i Sverige.

Biosimilarer finns inom flera olika terapiområden. De ges som intravenös infusion eller som subkutan eller intravenös injektion. Vissa ges bara på sjukhus medan andra förskrivs och används av patienter eller vårdnadshavare i hemmet. Vissa ges under kortare tid, andra under lång tid eller livslångt. Det är vanligt med injektionsläkemedel som tas med jämna intervall, till exempel en gång per vecka eller en gång i månaden. En sammanställning av biosimilarer i Sverige, maj 2023, ges i Bilaga 1.

4. Switch av biosimilarer i Sverige – nulägesbeskrivning

Som framgår av Bilaga 1 fanns 44 biosimilarer tillgängliga på den svenska marknaden i maj 2023 och 18 motsvarande referensläkemedel. Dessa skiljer sig vad gäller typ av verkningsmekanism, molekylstorlek och tillverkningsprocessens komplexitet och täcker ett antal olika terapiområden. Vissa

är avsedda att användas endast av sjukvårdspersonal på vårdinrättning medan andra förskrivs och kan användas av patienten själv och vårdnadshavare eller motsvarande. För att få kunskap om i vilken omfattning läkare vid förskrivning och rekvisition växlar mellan referensläkemedel och biosimilar har Läke medelsverket inhämtat information från Svensk Reumatologis Kvalitetsregister (SRQ) samt från Tandvårds- och läke medelsförmånsverket, TLV.

4.1. Data från Svensk Reumatologis Kvalitetsregister

För att utvärdera hur vanligt det är med switch samlades data in i augusti 2023 från Svensk Reumatologis Kvalitetsregister (SRQ) gällande läke medel innehållande infliximab respektive rituximab. SRQ är ett nationellt kvalitetsregister med syfte att följa och förbättra behandling och uppföljning av patienter med reumatiska sjukdomar. Nationell täckningsgrad av biologiska läke medel i SRQ är 86 %.⁵

Infliximab och rituximab förskrivs vid inflammatoriska led-, och systemsjukdomar och ges som upprepade, oftast regelbundna, intravenösa infusioner där behandlingstiden sträcker sig från månader till flera år. Då bägge dessa läke medel ges på sjukhus handlar detta enbart om rekvisitionsläke medel det vill säga inte förskrivning på recept. Resultaten hämtades från en modul i SRQ där all switch mellan olika produkter vilka ges som infusion registreras. Detta resulterar i hög validitet avseende information kring switch. Tid mellan olika produktbyten har inte tagits hänsyn till. Observera att även om biologiska läke medel i SRQ har hög täckningsgrad på nationell nivå (86 %) finns det regionala skillnader avseende hur infusionsmodulen används. Således speglar inte inhämtade data samtliga patienter i Sverige som behandlas med infliximab respektive rituximab.

Från och med 2015 fram till 18 augusti 2023 hade 4298 patienter registrerade i infusionsmodulen fått minst en behandling med infliximab. Av dessa hade 1685 patienter (39 %) vid något tillfälle bytt läke medelsprodukt. Många hade bytt till och/eller mellan flera av de olika infliximabinnehållande produkter som finns tillgängliga på marknaden, Tabell 1. För närvarande finns fem sådana produkter, referensprodukten Remicade och fyra biosimilarer. Inflectra är ett duplikat till Remsima (se Bilaga 1) och därför har dessa två biosimilarer räknats som samma vid utvärdering av switch.

För rituximab finns fem godkända biosimilarer varav tre marknadsfördes i Sverige i maj 2023. Den första av dessa godkändes 2018. Även för rituximab är det tydligt att det sker många fall av switch, även upprepat till och mellan de olika biosimilarerna. Av de 3330 patienter som behandlades med rituximab under samma tidsperiod hade 1859 (56 %) bytt läke medelsprodukt minst en gång (Tabell 2).

Tabell 1: Exempel på switch till/mellan biosimilarer inom reumatologin - Infliximab (Remicade med biosimilarer)

Antal byten	Switch mellan två produkter	Switch mellan tre produkter	Switch mellan fyra produkter
1 byte	1304	0	0
2 byten	199	46	0
3 byten	49	39	0
≥ 4 byten	34	14	0

⁵ [Svensk Reumatologis Kvalitetsregister \(srq.nu\)](https://srq.nu).

Tabell 2: Exempel på switch till/mellan biosimilarer inom reumatologin - Rituximab (MabThera med biosimilarer)

Antal byten	Switch mellan två produkter	Switch mellan tre produkter	Switch mellan fyra produkter
1 byte	1490	0	0
2 byten	101	172	0
≥3 byten	27	46	23

4.2. Översikt från TLV

För att utvärdera hur vanligt det är med switch mellan referensläkemedel och biosimilarer för substanser som förskrivs på recept inhämtades i juni 2023 med stöd av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) data över antal switch för ett antal utvalda substanser. Information från och med ett år innan den första biosimilaren för respektive substans kom ut på marknaden fram till juni 2023 extraherades. Individer som inte hade hämtat ut något recept för aktuell substans efter att en biosimilar har kommit ut på marknaden exkluderades då dessa individer inte haft möjlighet att kunna byta behandling. Urvalet av substanser gjordes för att belysa förskrivningsmönstret av switch för olika molekyler samt vid olika behandlingsindikationer och kliniska användningsområden. Enbart substanser där minst 95 % av förskrivning skett på recept inkluderades. Nedan genomgång utgör därför ingen fullständig presentation av förskrivnings-, och switchmönster för samtliga biosimilarer på den svenska marknaden. Resultaten redovisas i tabellform nedan och därtill grafiskt i Bilaga 2.

TNF-hämmare används vid kroniska inflammatoriska sjukdomar, oftast med behandlingstider på flera år. Av det totala antalet patienter som hämtade ut recept med TNF-hämmaren etanercept på apotek från 2015 hade 35 % genomgått minst en switch. De flesta (24 %) hade bytt produkt en gång medan 11 % hade gjort två eller fler byten. En mindre andel av patienterna (5,2 %) hade bytt produkt tre eller flera gånger. Bland de totala antalet patienter som hade hämtat ut ett recept på TNF-hämmaren adalimumab från 2017 hade 27 % genomgått minst en switch. Totalt hade 21 % bytt en gång medan 6,1 % hade bytt två gånger eller mer. Andelen patienter som bytt tre eller fler gånger utgjorde enbart 1,7 % (Tabell 3). Således var switch vid behandling med bägge dessa TNF-hämmare vanligt förekommande. I båda fallen har switch skett på samtliga tänkbara sätt, d.v.s. från referensläkemedel till biosimilar, från biosimilar till referensläkemedel samt från biosimilar till biosimilar (Bilaga 2).

Tabell 3: Antal patienter med etanercept och adalimumab med switch samt andel läkemedel per switch (sedan 2015 respektive 2017)

Antal byten	Antal unika läkemedel ¹				Antal patienter, totalt (%)
	1	2	3	4+	
Etanercept (referensläkemedel Enbrel)					
0	100	-	-	-	17042 (65)
1	-	100	-	-	6322 (24)
2	-	95	4,7	-	1655 (6,3)
3	-	86	14	-	916 (3,5)
4+	-	86	14	-	438 (1,7)
Adalimumab (referensläkemedel Humira)					
0	100	-	-	-	31357 (73)
1	-	100	-	-	9261 (21)
2	-	64	36	-	1905 (4,4)
3	-	56	39	4,4	518 (1,2)
4+	-	44	42	15	233 (0,5)
¹ Värdena i tabellen visar procent av totalt antal patienter i gruppen. Data: Socialstyrelsens läkemedelsregister och TLV analys. Data från och med ett år innan biosimilar kom på marknaden och endast patienter som har haft minst ett uttag efter att biosimilar kom på marknaden inkluderas.					

För insulingruppen var switchmönstret ett annat. För de tre substanser som undersöktes noterades att minst en switch förekom hos 12 % respektive 10 % för patienterna med insulin lispro respektive insulin glargine och i något mindre utsträckning för patienter behandlade med insulin aspart (3,4 %). Andel patienter som hade genomgått två eller flera byten var låg för samtliga substanser (Tabell 4). För insulin lispro kom första biosimilar 2017 och för insulin glargine 2016, medan första biosimilar för insulin aspart var tillgänglig 2020. Sammanfattningsvis förekom switch i hela insulingruppen i mindre utsträckning än för TNF-hämmarna. Det var dock ett stort antal patienter som hade behandlats med framför allt insulin aspart och insulin glargine vilket innebär att antalet patienter som har genomgått minst en switch var stort (Tabell 4).

Tabell 4: Antal patienter med insulin lispro, insulin aspart samt insulin glargine med switch samt andel läkemedel per switch (sedan 2016–2020)

Antal byten	Antal unika läkemedel ¹				Antal patienter, totalt (%)
	1	2	3	4+	
Insulin, lispro (referensläkemedel Humalog)					
0	100				53364 (88)
1		100			5440 (9,0)
2		100			771 (1,3)
3		100			583 (1,0)
4+		100			517 (0,9)
Insulin, aspart (referensläkemedel NovoRapid)					
0	100				73653 (97)
1		100			2007 (2,6)
2		100			355 (0,5)
3		100			154 (0,2)
4+		100			107 (0,1)
Insulin, glargine (referensläkemedel Lantus)					
0	100				107917 (90)
1		100			10347 (8,6)
2		100			786 (0,7)
3		100			518 (0,4)
4+		100			178 (0,1)
¹ Värdena i tabellen visar procent av totalt antal patienter i gruppen. Data: Socialstyrelsens läkemedelsregister och TLV analys. Data från och med ett år innan biosimilarer kom på marknaden och endast patienter som har haft minst ett uttag efter att biosimilarer kom på marknaden inkluderas. För samtliga insuliner fanns dock enbart data tillgänglig från 2016.					

Follitropin alfa som används inom reproduktionsfältet för behandling av både män och kvinnor har funnits som biosimilar sedan 2014. Sammantaget hade 4,7 % av totala antalet patienter som hade hämtat ut läkemedlet på recept från 2013 genomgått minst ett byte och färre än en procent hade genomgått två eller fler byten (Tabell 5). Follitropin (till skillnad mot TNF-hämmare och insulin) ges framför allt som en kortvarig behandling varvid upprepad förskrivning sällan är aktuellt. För denna substans var switch mindre vanligt.

Tabell 5: Antal patienter med follitropin alfa med switch samt andel läkemedel per switch (sedan 2014)

Antal byten	Antal unika läkemedel ¹				Antal patienter, totalt (%)
	1	2	3	4+	
Follitropin alfa (referensläkemedel Gonal-f)					
0	100,0	-	-	-	51731 (95)
1	-	100,0	-	-	2097 (3,9)
2	-	100,0	-	-	354 (0,7)
3	-	100,0	-	-	57 (0,1)
4+	-	96	3,7	-	27 (0,05)

¹Värdena i tabellen visar procent av totalt antal patienter i gruppen.
 Data: Socialstyrelsens läkemedelsregister och TLV analys.
 Data från och med ett år innan biosimilarer kom på marknaden och endast patienter som har haft minst ett uttag efter att biosimilarer kom på marknaden inkluderas.

Sammanfattningsvis förekommer switch vid upprepad förskrivning i större eller mindre omfattning inom alla de olika terapiområden där förskrivning sker på recept. Omfattningen av multipel switch tycks påverkas av antalet tillgängliga läkemedel innehållande respektive aktiva substans och hur länge dessa funnits på marknaden. För att multipel switch ska förekomma krävs också att produkten används inom ett terapiområde där patienten får läkemedlet förskrivet upprepade gånger. Vilket genomslag biosimilarer får på marknaden kan även bero på prisbild och eventuella konsekvenser för patienten av att byta doseringshjälpmedel.

4.3. Data från nationell biverkningsrapportering

Eudravigilance är den databas som samlar alla inskickade rapporter om misstänkta läkemedelsbiverkningar från vård, allmänhet och läkemedelsföretag. För att få en överblick över i vilken utsträckning problem vid switch avspeglas i den svenska biverkningsrapporteringen gjorde Läkemedelsverket i augusti 2023 en sökning i Eudravigilance. Sökningen i databasen gjordes för alla aktiva substanser som har biosimilarer på den svenska marknaden (enligt Bilaga 1) och identifierade alla svenska rapporter där problem vid switch angivits (Preferred term: Product Substitution Issue). Endast ett fåtal rapporter har inkommit där den som rapporterat aktivt valt att markera att biverkan rörde problem vid switch. Av totalt 18 substanser som ingick i sökningen fanns rapporter från fyra substanser (adalimumab, etanercept, infliximab och rituximab), som samtliga huvudsakligen används vid inflammatoriska sjukdomar och för vilka switch är vanligt förekommande enligt data från SRQ och TLV presenterad ovan. Totalt återfanns endast 24 unika rapporter. En rapport var ofullständig men för 23 av dessa fanns information om typ av problematik tillgänglig. Sju av rapporterna rörde administreringshjälpmedlen (sprutor, pennor) och fem rapporter rörde olika typer av överkänslighetsreaktioner. Av de sju rapporter som rörde brist på effekt tolkade behandlande läkare sex som oberoende av bytet (fem fall är utdrag från en studie⁶ där dessa patienter bedömdes få minskad behandlingseffekt även på referensläkemedlet och i det sjätte fallet misstänktes fel på en enskild förpackning). Övriga fyra rapporter rörde andra typer av biverkningar (feber, infektion, förmaksflimmer, hjärnhinneinflammation). Det fanns inga rapporter där det anges att antikroppar mot aktiv substans utvecklats.

Dessa resultat är i linje med slutsatsen från en nyligen publicerad översiktsartikel (Kurki *et al*) som presenterade europeiska biverkningsdata och där författarna inte hittade biosimilarspecifika fynd avseende säkerhet eller immunogenicitet.⁷

⁶ [Letter to editor Switch Svensk data.pdf](#).

⁷ [Safety, Immunogenicity and Interchangeability of Biosimilar Monoclonal Antibodies and Fusion Proteins: A Regulatory Perspective - PubMed \(nih.gov\)](#).

4.4. Inspel från specialistläkarföreningar och patientföreningar

Läkemedelsverket kontaktade ett antal patientföreningar och specialistläkarföreningar för att efterfråga tankar och erfarenheter runt behandling med biologiska läkemedel och biosimilarer. De patientgrupper respektive specialiteter som tillfrågades var berörda inom terapiområden där det är aktuellt med biosimilarer. Svensk sjuksköterskeförening kontaktades därtill för att få med sjuksköterskeperspektivet, samt barnläkarföreningen för att få med barnperspektivet. Tillfrågade föreningar summeras i Tabell 6.

Tabell 6 Kontaktade specialistläkar- och patientföreningar

Terapiområde	Kontaktad specialistläkarförening /svar inkommet	Kontaktad patientförening /svar inkommet
Reumatologi	Svensk reumatologisk förening /ja	Reumatikerförbundet /ja
Dermatologi	Svenska Sällskapet för Dermatologi och Venereologi /ja	Psoriasisförbundet /ja
Diabetes	Svensk Förening för Diabetologi /nej	Svenska Diabetesförbundet /nej
Endokrinologi	Endokrinologföreningen /ja	-
Onkologi	Svensk Onkologisk förening /nej	Bröstcancerföreningen /ja
Gastroenterologi	Svensk gastroenterologisk förening /ja	Mag- och tarm förbundet /nej

Specialistläkarföreningarna uttrycker samstämmt att switch förekommer. Viss osäkerhet råder vad gäller lämplighet av multipel switch. Av t.ex. Svensk barnreumatologisk förenings riktlinjer framkommer att de i dagsläget rekommenderar att förskrivare bör vara restriktiva med fler än ett byte och att inte byta mellan biosimilarer. Detta då risken för immunologiska reaktioner vid frekventa byten har ansetts ofullständigt belyst. Av andra svar framkommer att förskrivare ofta inte är medvetna om hur många byten en patient gjort. Vid långvarig behandling kan det bli många byten över tid. Svensk Reumatologisk Förening framför i sitt svar vikten av att byte till biosimilar eller mellan olika biosimilarer registreras korrekt i deras kvalitetsregister för att möjliggöra strukturerad uppföljning.

Det som specialistläkarnas och patienternas representanter uttrycker samstämmt är behovet av information vid byte mellan produkter som patient eller vårdnadshavare själv administrerar då handhavandet kan skilja. För varje biosimilar och referensläkemedel finns ett unikt administreringshjälpmedel, t.ex. penna, förfylld spruta eller olika dimension på kanyler. Den som ska administrera läkemedel måste lära sig att göra detta korrekt vilket kan kräva individuell information. Då volymen som ska injiceras och valet av hjälpämnen också kan skilja kan patienten uppleva behandlingen av biosimilarer olika. En klinisk erfarenhet från switch som lyfts är också att en produkt t.ex. kan vara mer vävnadsirriterande vid injektion än en annan på grund av hjälpämnen såsom citrat. Därför anses det mycket viktigt att patienten vid switch får korrekt information, både om handhavande och om förväntad jämförbar effekt och säkerhet så att inte upplevda skillnader onödigtvis tolkas som skillnad i effekt och säkerhet relativt referensläkemedel. Flera av de svarande talar om risk för noceoeffekt vid byte, dvs. att patienten upplever att effekten av läkemedlet är sämre då upplevelsen vid behandling är annorlunda.

5. Switch av biosimilarer i ett urval jämförbara länder

5.1. Norge, Finland, Danmark

Det norska läkemedelsverket Legemiddelverket (NOMA) anger att switch inom sjukvården är vanligt förekommande och inte anses vara förknippat med något säkerhetsproblem. De flesta biologiska läkemedel klassas som slutenvårdsläkemedel i Norge och Norge tillämpar nationell upphandling för biologiska läkemedel inom slutenvård vilket innebär att patienter kan komma att behandlas med ett biologiskt referensläkemedel eller någon av dess biosimilarer beroende på vilka läkemedelsprodukter som har upphandlats.⁸ Därtill beviljar Norge sedan juli 2021 utbytbarhet på apotek av vissa biosimilarer, under de förutsättningar som beskrivs i § 6-6 Apotekloven⁹.

I Finland är läkemedelsmyndigheten Fimeas officiella ståndpunkt sedan 2015 att biologiska referensläkemedel och dess biosimilarer kan få förskrivas växelvis efter förskrivarens beslut.¹⁰ Det biologiska läkemedlet med lägst pris inom en substans ska användas om inte förskrivaren motiverar varför patienten ska få ett dyrare alternativ. Detta ska regleras i förordning. Finland har uppföljning av förskrivning på enskild förskrivares nivå vilket sedan jämförs mot regionens och tydliggör att det egna ansvaret för en kostnadseffektiv läkemedelsanvändning. Resultat återkopplas till både region och förskrivaren själv som kan följa sina förskrivningsmönster.

I Danmark beslutade Medicinrådet i januari 2023 att biosimilarer som godkänts kan rekommenderas för användning istället för referensläkemedel utan vidare prövning. Detta gäller alla Rådets behandlingsrekommendationer och därtill såväl nyinsättning som switch.¹¹ I Danmark är biologiska substanser klassade som slutenvårdsläkemedel och upphandlas därför nationellt.

5.2. EU och Storbritannien

Intresset för möjligheten till switch och utbytbarhet är stort inom EU. Den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) presenterade i september 2022 ett uttalande tillsammans med Heads of Medicines Agencies (en sammanslutning av generaldirektörer för läkemedelsmyndigheterna inom EU/EES läkemedelsmyndigheter). I uttalandet menar man biologiska referensläkemedel och dess biosimilarer kan användas växelvis.¹² De vetenskapliga argument som framfördes var att biosimilarna vid ansökan visats ha motsvarande effekt och säkerhet som referensläkemedel och att switch på förskrivarnivå bedöms vara vanligt inom EU. Efter 15 års erfarenhet av biosimilarer inom EU finns heller inga signaler om negativa effekter av switch. Detta uttalande kompletterades i januari och april 2023 med tillägg där man bland annat förtydligar att ingen hänsyn behöver tas till hur ofta man byter. Det klargjordes också att utlåtandet gäller oavsett molekylens komplexitet. Andra frågor har också belysts, såsom att skillnader i handhavande och att skillnader i hjälpämnen måste beaktas och att spårbarheten av läkemedlen inte får äventyras.¹³

Den engelska läkemedelsmyndigheten MHRA uppdaterade i november 2022 sina riktlinjer till att innehålla information i linje med EMA:s utlåtande.¹⁴

⁸ [Switching between a reference product and a biosimilar - Legemiddelverket.](#)

⁹ [Lov om apotek \(apotekloven\) - Kap. 6. Salg og markedsføring fra apotek - Lovdata.](#)

¹⁰ [Interchangeability of Biosimilars – Position of Finnish Medicines Agency Fimea.](#)

¹¹ [Medicinrådets vurdering af biosimilære lægemidler \(medicinraadet.dk\).](#)

¹² [Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU.](#)

¹³ [Q&A on the Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU.](#)

¹⁴ [Guidance on the licensing of biosimilar products - GOV.UK \(www.gov.uk\).](#)

6. Litteratursammanställning – switch

6.1. Introduktion

Syftet med litteraturgenomgången var att utvärdera befintligt vetenskapligt stöd för klinisk effekt och säkerhet inklusive immunogenicitet vid switch mellan referensläkemedel och dess biosimilar eller biosimilarer. Litteraturgenomgången fokuserade på att värdera evidens avseende *multipel switch*, dvs. minst två byten, till exempel switch från referensläkemedel till biosimilar och tillbaka, eller från referensläkemedel till biosimilar och till annan biosimilar eller tvärtom. Publikationer som *enbart* utvärderade enkel switch inkluderades inte.

För att ta med en studie i litteraturöversikten (urvalskriterier), har det alltså krävts att studien undersökt effekt och/eller säkerhet (inklusive i vissa fall immunogenicitet) vid *multipel switch* som ett av sina huvudsakliga syften.

6.2. Metod

Läkemedelsverket utformade och genomförde systematiska litteratursökningar i mars 2023 med en uppdaterad sökning i juni 2023. Sökstrategierna utformades för att vara uttömmande och förutsättningslösa i syfte att fånga så många relevanta studier som möjligt. Dokumentationen av litteratursökningarna finns tillgängliga i Bilaga 3.

Litteratursökningar är utförda i databaserna Embase, Pubmed och Web of Science. Sökningarna i Embase och Pubmed använder både kontrollerade termer (Emtree och Mesh) och fritexttermer. I Web of Science, som inte använder kontrollerat vokabulär, har enbart fritexttermer använts. Djurstudier exkluderades och litteratursökningarna begränsades till följande språk: danska, norska, svenska och engelska. Begränsningar gjordes till publicerade artiklar. Artikelsammanfattningar (abstrakt) från konferenser, editorials och liknande material uteslöts således ur sökningen. De referenser som identifierades vid litteratursökningarna granskades i tre steg för att bedöma deras relevans avseende uppställda urvalskriterier:

1. Två granskare läste oberoende av varandra artikelsammanfattningarna för samtliga referenser. De artikelsammanfattningar som minst en av granskarna bedömde som relevanta, eller kanske relevanta, beställdes hem i fulltext.
2. De utvalda artiklarna lästes i sin helhet av samma två av varandra oberoende granskare vilka därefter fattade ett gemensamt beslut om inklusion eller exklusion. Svårvärderade studier togs upp för diskussion och beslut i projektgruppen.
3. Vid litteraturgenomgången gjordes även en bedömning av risk för bias (systematiska fel) av de studier som uppfyllde urvalskriterierna. Dock uteslöts inga artiklarna till följd av hög risk för bias. I stället beaktades risken för systematiska fel som en del i värderingen av respektive artikel.

6.3. Resultat

I detta avsnitt beskrivs de studier som inkluderats i översikten och övergripande resultatet från studierna.

Urval av studier

Litteratursökningen resulterade i 679 referenser rensade för dubletter. Av dessa sorterades 640 referenser bort efter läsning av artikelsammanfattningar då dessa inte var relevanta för genomgången eller för att de inte uppfyllde urvalskriterierna. Återstående 39 referenser beställdes hem och artiklarna lästes i fulltext. Av dessa sorterades ytterligare 14 referenser bort då dessa inte uppfyllde de

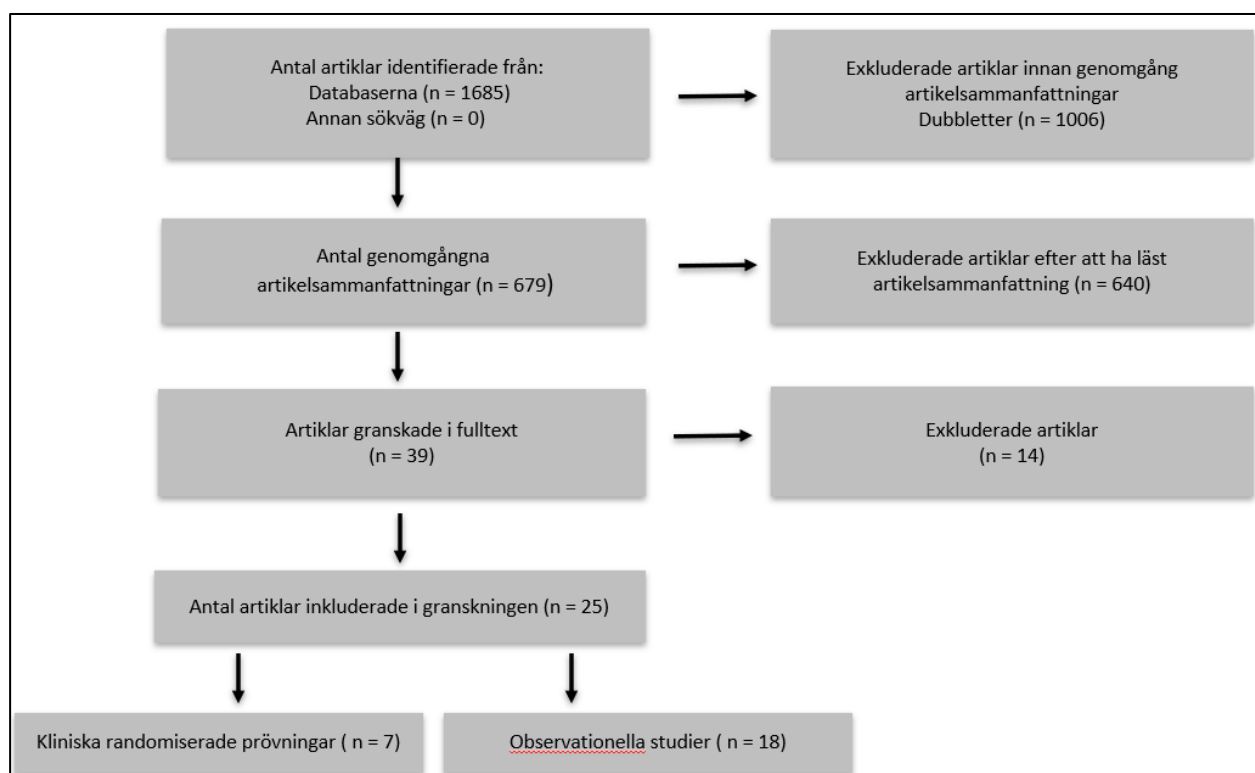
urvalskriterier som hade satts upp. Inga referenser tillkom vid granskning av referenslistor i relevanta systematiska översikter och inkluderade studier.

I presentationen av resultaten från granskningen delades studierna in i två huvudsakliga typer av studiedesign:

- 1) Randomiserade kliniska prövningar (RCT) dvs. interventionella studier som under kontrollerade former jämför två patientgrupper där en genomgår switch och den andra inte.
- 2) Observationella, dvs. icke-interventionella studier där effekt och säkerhet utvärderas hos patienter som har eller inte hade genomgått switch. De inkluderade observationella studierna var både prospektiva (framåtblickande) och retrospektiva (bakåtblickande) och kunde vara såväl analytiska (dvs. jämföra utfall mellan olika behandlingsgrupper) som enbart deskriptiva (dvs. enbart beskriva resultat från en patientgrupp).

Sammantaget identifierades 25 artiklar som uppfyllde urvalskriterierna, sju randomiserade kliniska prövningar och 18 observationella studier, se Figur 2 för flödesschema. För en översikt över samtliga publikationer inklusive huvudsakliga resultat, konklusion samt komplett referenslista för litteratursökningen, se Bilaga 4, Tabell A (randomiserade kliniska prövningar) respektive Tabell B (observationella studier).

Figur 2: Flödesschema över litteratursökning och granskning av artiklar



Utfallsmått:

Som en introduktion till resultatdelen ges här en generell bakgrund till egenskaper hos olika sorters utfallsmått som används i studierna. Det finns för tillfället inte någon europeisk regulatorisk riktlinje som slår fast vad som är lämpliga utfallsmått för att belysa frågan om effekt och säkerhet vid multipel switch. En del av studierna använder däremot en metodologi beskriven av FDA som kan användas för

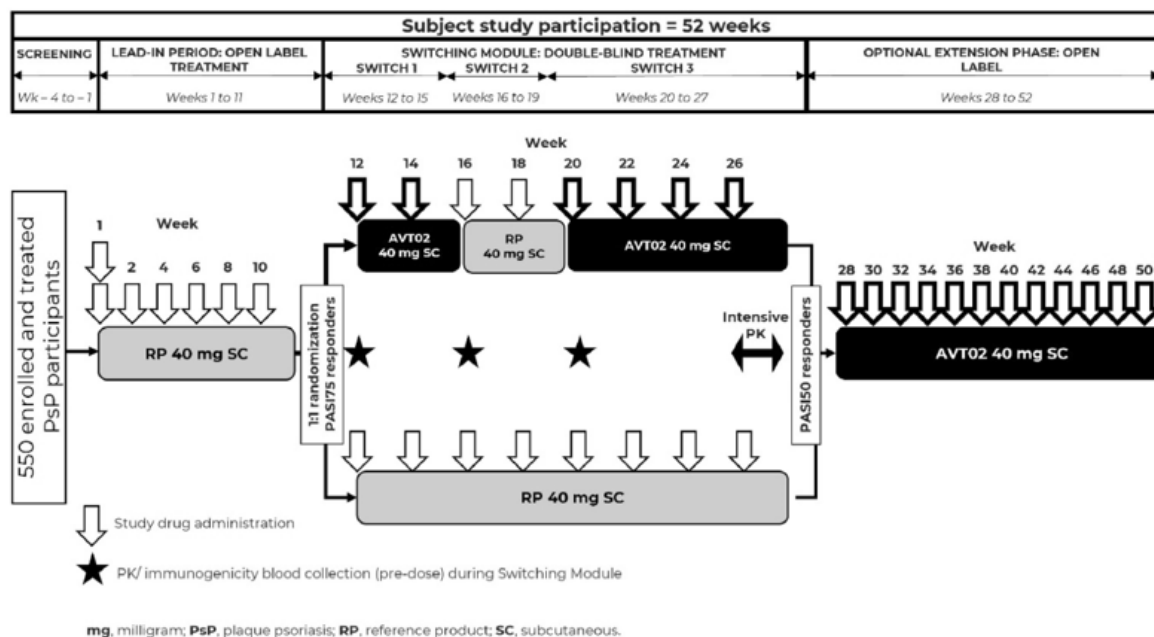
att studera denna fråga.¹⁵ Metodologin är uppbyggd runt farmakokinetiska eller farmakodynamiska utfallsmått vilka förs fram som känsliga utfallsmått för att upptäcka kliniskt viktig immunogenicitet som kan påverka effektivitet och säkerhet. Immunogenicitetsdata förordas som sekundärt utfallsmått i dessa studier, tillsammans med säkerhets-, och effektutfallsmått. Andra studier i genomgången har använt olika väletablerade mått på sjukdomsaktivitet som primärt utfallsmått. Ytterligare en sorts utfallsmått som används i vissa av studierna är indirekta utfallsmått för effekt och/eller säkerhet som t.ex. ”viljan att stå kvar på behandlingen”

Vid bedömningen av studierna i litteraturgenomgången och av deras utfallsmått beaktades även om en studie är blindad eller inte. En blindad studie innebär att studiedeltagarna (och ibland även forskarna) inte vet om behandlingen som ges till en enskild deltagare innehåller den verksamma substansen eller inte. Detta har betydelse för möjligheten att särskilja om en noterad skillnad skulle kunna bero på patientens möjliga negativa förväntan vid switch (noceboeffekt). Noceboeffekten kan påverka resultaten vid subjektiva utfallsmått, och kan antas vara större i en observationell studie i jämförelse med en randomiserad klinisk prövning, där patienterna har lämnat ett informerat samtycke på förhand till att ingå i en studie som avser studera switch.

Randomiserade kliniska prövningar

Fem av studierna undersöker switch mellan referensläkemedel och biosimilar för hämmare av tumörnekrosfaktor-alfa (TNF-hämmare). De andra studierna undersöker switch i en diabetespopulation respektive en bröstcancerpopulation. Ingen av studierna inkluderar fler än två produkter (dvs. referensläkemedel + fler än en biosimilar). Två av studierna var planerade enligt FDA:s riktlinje. Ett exempel på en sådan studiedesign återges i Figur 3 från Feldman *et al.*

Figur 3: Exempel på studiedesign



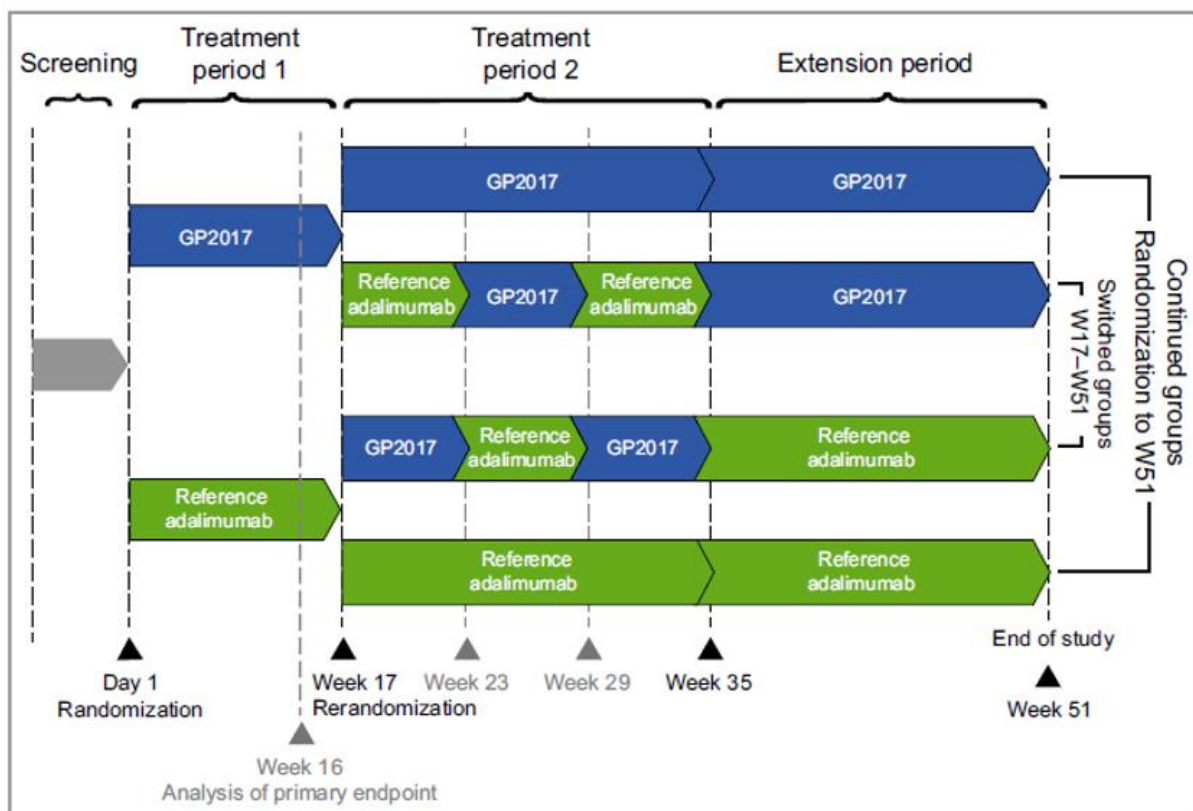
Study design. EOW every other week, PASI Psoriasis Area and Severity Index, PK pharmacokinetics, PsP plaque psoriasis, RP reference product, SC subcutaneous, W week.

¹⁵ [Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product Guidance for Industry \(fda.gov\)](https://www.fda.gov/oc/2015/07/considerations-in-demonstrating-interchangeability-with-a-reference-product-guidance-for-industry).

De andra fem randomiserade kliniska prövningarna som belyser multipel switch var förlängningsstudier av den huvudsakliga effekt/säkerhetsstudien från olika utvecklingsprogram för biosimilarer.

Exempel på en sådan design ges i Figur 4 från Blauvelt *et al.* där "Treatment period 1" är den registreringsgrundande delen av studien avsedd att visa likvärdig effekt mellan referensläkemedel och biosimilaren. Switchdelen av studien är "Treatment period 2".

Figur 4: Exempel på studiedesign



Study design GP2017, Sandoz-proposed biosimilar adalimumab; W, week.

Menter *et al.* och Feldman *et al.* rapporterar båda från studier där primära utfallsmått och design valts i linje med FDA:s riktlinje.

Menter *et al.* beskriver en dubbelblind randomiserad kontrollerad studie som hade huvudsakligt syfte att studera likvärdighet avseende farmakokinetik mellan patienter (måttlig till svår hudpsoriasis) som erhöll adalimumab referensläkemedel (Humira) kontinuerligt och patienter som bytte mellan Humira och biosimilaren BI695501. 118 patienter randomiserades till att byta (antal switch $n=3$) och 120 patienter till kontinuerlig behandling med Humira. I studien mättes de primära effektutfallsmåtten efter det tredje bytet under vecka 30–32 och likvärdighet kunde visas inom de på förhand definierade likhetskriterierna. Sekundära effektutfallsmått inkluderade mått som visade på sjukdomens svårighetsgrad och var även de lika mellan armarna genom hela studien. Avseende säkerhet visades jämförbar immunogenicitet i båda armarna. Säkerhetsresultaten vad gäller behandlingsrelaterade biverkningar var liknande mellan de två armarna, utan några nya säkerhetssignaler noterade.

Feldman *et al.* beskriver en dubbelblind randomiserad kontrollerad studie som hade huvudsakligt syfte att studera farmakokinetisk likvärdighet. Patienter med måttlig till svår hudpsoriasis randomiserades till antingen erhålla adalimumab referensläkemedel (Humira) kontinuerligt och en arm där patienter

bytte mellan Humira och en biosimilar. 277 patienter randomiserades till den studiearm som fick byta till biosimilar (switcharmen) och 273 patienter till kontinuerlig behandling med Humira. Totalt gjordes tre byten. De primära effektutfallsmåten bedömdes efter det tredje bytet, dvs. under vecka 26–28. Likvärdighet visades inom på förhand definierade kriterier. Avseende sekundära effektutfallsmått (andra farmakokinetiska parametrar och bland annat mått på klinisk effekt) sågs liknande resultat för de båda armarna. Likvärdighet mellan armarna i säkerhet, där injektionsreaktioner var den vanligaste rapporterade biverkningen, beskrevs. Vad gäller immunogenicitet var ADA också förekommande i liknande utsträckning i de båda armarna.

Multipla byten belyses av *Blauvelt et al.* via en dubbelblind förlängningsstudie till en registreringsgrundande studie för en biosimilar till Humira (adalimumab). 127 patienter med måttlig till svår hudpsoriasis randomiserades till kontinuerlig behandling med Humira, 126 patienter till kontinuerlig behandling med biosimilaren och 126 patienter till switcharmar (totalt fyra byten). Switch skedde veckorna 17, 23, 29 och 35. Såväl farmakokinetiska som kliniska utvärderingsvariabler pekade på likhet mellan studiearmarna. Säkerhetsmässigt rapporterades biverkningar, inklusive injektionsreaktioner, mellan armarna med liknande incidens. Vad gäller immunogenicitet sågs också liknande incidenser av antikroppar mot substansen (anti-drug antibodies; ADA) mot adalimumab mellan armarna.

I *Gerdes et al.* beskrivs en dubbelblind förlängningsstudie till en registreringsgrundande studie för en biosimilar till Embrel (etanercept). Patienter med klinisk stabil hudpsoriasis randomiserades till kontinuerlig behandling med Enbrel, (n=151) eller biosimilar (n=150) alternativt till switcharmar (n=196, totalt tre byten). Absoluta mått på och förändring i klinisk effekt användes för effektjämförelsen mellan switcharmarna eller armarna med kontinuerlig behandling och likvärdighet sågs under hela studiedurationen. Förekomsten och typerna av behandlingsrelaterade biverkningar var jämförbara mellan armarna i studien. Ingen förekomst av ADA sågs i studien. Farmakokinetiska data från studien rapporteras ej i publikationen.

En biosimilar till Humira (adalimumab) studerades avseende switch i en randomiserad öppen uppföljningsstudie till en registreringsgrundande studie (*Genovese et al.*). Patienter med måttligt till högaktiv ledgångsreumatism erhöll antingen Humira eller biosimilaren i olika switcharmar, varav 108 patienter erhöll multipel switch (tre byten). Studien inkluderade också en arm som erhöll biosimilaren och ej byttes (n=216). Det rapporteras att farmakokinetiken överlag var likartad mellan armarna. Vidare sågs en liknande klinisk effekt för patienter som var i switcharmen vid jämförelse med armen som ej bytts. Vad gäller incidens av ADAs sågs likvärdighet både över tid och mellan de olika armarna. Författarna drar också slutsatsen att flera byten ej hade påverkan på säkerhet i jämförelse med armen med kontinuerlig behandling.

Blackwell et al. beskriver en registreringsgrundande studie för en biosimilar till Neupogen (filgrastim). Studien hade som huvudsakligt syfte att visa likhet i effekt mellan Neupogen och biosimilaren i bröstcancerpatienter genomgående neoadjuvant myelosuppressiv kemoterapi. Studien var en dubbelblind randomiserad kontrollerad studie vars design även medgav att man kunde analysera likvärdighet i effekt, säkerhet och immunogenicitet mellan en grupp patienter som erhöll Neupogen kontinuerligt (n=52) och två switcharmar (n=109, antal switch n=5). Analysen av det primära effektutfallsmåttet (incidens av neutropen feber under behandlingscykel 2–6), baserad på en jämförelse av den behandlingsarm som fick Neupogen och sammanslagna data för switcharmarna, visade på likvärdighet. Likvärdighet sågs också i sekundära effektutfallsmått. Ingen förekomst av ADAs sågs i studien. Förekomsten och typ av behandlingsrelaterade biverkningar var likartade mellan de som fick Neupogen och switcharmarna och totalt sett överensstämde biverkningarna väl med filgrastims kända säkerhetsprofil.

Multipla byten i patienter med typ-1-diabetes mellitus mellan Lantus (insulin glargin) och en biosimilar presenteras i *Blevins et al.* Efter att ha deltagit i en registreringsgrundande studie erbjuds patienter att fortsätta i en randomiserad öppen uppföljningsstudie. Patienterna randomiserades till att antingen erhålla Lantus kontinuerligt (n= 63) eller erhålla både biosimilaren och Lantus i en switchregim (n=64, två byten). Likvärdighet fastslogs statistiskt för det primära effektutfallsmåttet

mellan de båda armarna. Vidare rapporteras att förekomst och typerna behandlingsrelaterade biverkningar var jämförbara mellan armarna i studien. Andelen patienter som fick ett behandlingsrelaterat antikroppssvar mot insulin glargin var också likartad mellan armarna.

Observationella studier

Alla inkluderade referenser utgjorde kohortstudier publicerade 2019 eller senare. En betydande heterogenitet förelåg där studierna skilde sig sinsemellan avseende studerad patientpopulation, utfallsmått och tillämpad analysmetod. Även risken för systematiska fel (dvs. bias) varierade. Samtliga referenser utvärderade switch vid behandling med hämmare av tumörnekrosfaktor-alfa (TNF-hämmare). Detta innefattade följande substanser (referensläkemedel): adalimumab (Humira), etanercept (Enbrel) samt infliximab (Remicade). Litteraturgenomgången identifierade inga observationella studier som undersökte multipel switch för andra molekyler än monoklonala antikroppar. För 14 av artiklarna var behandlingsindikation helt (n=13) eller delvis (Lauret *et al.*) inflammatorisk tarmsjukdom. Tre studier (Kiltz *et al.*, Nabi *et al.*, Lauret *et al.*) inkluderade patienter med inflammatoriska ledsjukdomar, och två studier studerade patienter med dermatologiska tillstånd (Burlando *et al.* Piaserico *et al.*).

De utfallsmått som oftast presenterades var andel patienter som stod kvar på läkemedlet vid olika tidpunkter efter switch (läkemedelsöverlevnad). Detta mått kan ju både signalera bibehållen klinisk effekt och säkerhet av en substans men diskuteras i publikationerna framför allt som ett mått på bibehållen effekt. Andra effektmått var uppmätt sjukdomsaktivitet och/eller andel patienter i remission (dvs. med en inaktiv sjukdom) vid olika tidpunkter efter en switch. De säkerhetsutfall som i huvudsak studerades var andel patienter med reaktioner vid administreringsstället (infusionsreaktioner) med eller utan uppmätta ADA, men också andel patienter med andra rapporterade biverkningar presenterades i vissa studier.

Klinisk effekt

Alla referenser utom Lauret *et al.* presenterade data över klinisk effekt efter switch. I 16 av dessa 17 artiklar fanns inga signaler om förändrad klinisk effekt förknippad med multipel och/eller enkel switch medan en studie (Burlando *et al.* se nedan för ytterligare resonemang) noterade avsaknad av fortsatt förbättrad effekt efter ett eller flera byten mellan referensläkemedel och biosimilar. I de flesta studier hade en större andel av studiepopulationen genomgått enkel jämfört med multipel switch. I tre referenser (Kiltz *et al.*, Mazza *et al.*, Piaserco *et al.*) var dock primärt syfte att utvärdera klinisk effekt och säkerhet vid multipel switch. I en retrospektiv studie undersökte Kiltz *et al.* 100 patienter med inflammatorisk ledsjukdom vilka bytte från referensläkemedel etanercept till först en och sedan till ytterligare en biosimilar. Sex månader efter sista bytet stod 89 % av patienterna kvar på behandlingen. I studien noteras att 6 % av patienterna upplevde en försämrad behandlingseffekt och därför fick byta tillbaka till referensläkemedel eller till någon annan behandling.

I en mindre studie undersökte Mazza *et al.* 52 patienter med inflammatorisk tarmsjukdom vilka genomgick dubbel switch med referensläkemedel (Remicade) innehållande infliximab och två av dess biosimilarer. Vid 24 respektive 52 veckor efter andra bytet stod 98 % respektive 90 % kvar på infliximab-behandling. Ett liknade mönster observerades i en större dansk studie (Nabi *et al.*) vilken undersökte 1605 patienter med inflammatorisk ledsjukdom vilka först behandlades med biosimilar för infliximab och därefter bytte till en annan biosimilar (enkel switch, n=1171) eller bytte till annan biosimilar men där patienterna tidigare hade stått på referensläkemedel (dubbel switch, n=434). Studiens primära effektmått utgjorde andel patienter som ett år efter sitt senaste byte stod kvar på behandling. Detta nåddes av 83 % av patienter efter enkel switch och av 92 % av patienter efter dubbel switch. Författarna noterade också att bland annat låg sjukdomsaktivitet vid switch (särskilt patientens egen skattning av denna) var associerad med att stå kvar på behandling.

I ytterligare en kohortstudie (Piaserco *et al.*) med syfte att studera multipel switch undersöktes 76 patienter med måttligt till svår hudpsoriasis vilka vid studiens start hade inaktiv sjukdom sedan åtminstone 12 månader tillbaka och var behandlade med TNF-hämmaren etanercept. Samtliga

patienter erbjöds byte från referensläkemedel till först en och sedan till ytterligare en biosimilar. Författarna observerade att sjukdomsaktiviteten i psoriasis var låg och stabil 12 månader efter dubbel switch.

Enbart en referens presenterade data avseende klinisk effekt och säkerhet för trippel switch dvs. minst tre byten (Gros *et al.*). I denna studie ingick 297 patienter med inflammatorisk tarmsjukdom vilka antingen genomgick enkel (n=92), dubbel (138), eller trippel switch (n=67) med infliximab. Under studiens uppföljningstid på 7.5 månader stod 90,6 % av samtliga i studiepopulationen kvar på infliximab: 82,6 % efter enkel switch, 92,8 % efter dubbel switch och 97 % efter trippel switch. Författarna påpekar dock att antal byten inte var oberoende associerade med att stå kvar på behandlingen. Exempelvis utgjorde förhöjda blodmarkörer för inflammation och förekomst av ADA vid tidpunkten för switch negativa prediktorer, medan längre tids behandling med infliximab var en positiv prediktor för att patienterna skulle stå kvar på behandlingen. Ett liknande mönster noteras i Hanzel *et al.* I denna studie undersöktes 176 patienter med inflammatorisk tarmsjukdom vilka genomgick enkel, (n=107) eller dubbel switch (n=69) med infliximab. Efter 12 månader stod 85 % av patienterna kvar på behandlingen bland dem som genomgått dubbel switch och 70,1 % respektive 87 % bland de två grupper som hade genomgått enkel switch. I både Gros *et al.* och Hanzel *et al.* var andelen patienter som stod kvar på behandlingen efter ett byte oavsett antal switch således generellt hög. Vidare var andel patienter som stod kvar på behandlingen högre, eller antytt högre, för de patienter som hade genomgått flera byten jämfört med dem som genomgått enkel switch. Ett liknande mönster observerades även i Bouhnik *et al.* och Nabi *et al.*

Även om dessa fynd kan indikera att dubbel/trippel switch är associerad med en lika bra, eller till och med bättre, överlevnad på läkemedlet är det viktigt att poängtera att fynden även kan vara ett resultat av ett urvalsfel (så kallad selektionsbias). Till exempel hade patienter med dubbel/trippel switch i såväl Gros *et al.* som i Hanzel *et al.* en relativt lång behandlingstid med infliximab vilket i sig är associerat med ett bättre behandlingssvar och en mer gynnsam immunogenicitetsprofil (dvs. infliximab fungerar och tolereras bra av just den patienten) jämfört med för patienter som stått på behandlingen en kortare tid. Då grupperna med enkel, dubbel respektive trippel switch inte är matchade för t.ex. behandlingstid i ovan studier kan detta införa en skevhet mellan grupperna och därmed ett systematiskt fel. Nabi *et al.* noterade t.ex. att patientgruppen med enkel respektive dubbel switch skilde sig åt avseende faktorer som kan ha betydelse för bibehållen klinisk effekt. Till exempel var patienterna med enkel switch yngre, hade kortare sjukdomsduration samt lägre samsjuklighet jämfört med dubbel switch. Sjukdomsaktivitet vid tiden för switch var också högre i enkel switch-gruppen.

En högre sjukdomsaktivitet i en enkel switch-grupp kan leda till högre förekomst av behandlingssvikt (och därmed att behandlingen avslutas för att t.ex. byta till behandling med annan verkningsmekanism) jämfört med för patienter som har en mer lågaktiv sjukdom i samband med att bytet görs.

I flera artiklar undersöktes även hur kliniskt vedertagna mått på behandlingseffekt påverkades av en switch. De utfall som studerades skiftade med bakomliggande behandlingsindikation, men innefattade ofta kliniska mått på sjukdomsaktivitet och remission (inaktiv sjukdom) samt blodmarkörer för inflammation. I majoriteten av studier observerade inte författarna några statistiskt signifikanta skillnader avseende sjukdomsaktivitet och sjukdomsremission i relation till antal switch över tid. I Kiltz *et al.* presenteras t.ex. data på sjukdomsaktivitet och patientens fysiska funktionsnivå innan och efter enkel respektive dubbel switch utan signal på försämring, medan Mazza *et al.* observerade att andel patienter i med inaktiv sjukdom 24 och 52 veckor efter andra bytet var 94 % respektive 88 %. Inte heller Nabi *et al.* observerade några signifikanta skillnader i sjukdomsaktivitet mellan patienter som hade genomgått-, enkel eller dubbel switch fyra månader efter bytet. Luber *et al.* utvärderade i stället sjukdomsaktivitet definierat som ”tid till förlust av effekt” hos 186 patienter med inflammatorisk tarmsjukdom upp till ett år efter enkel (n=87) eller dubbel switch (n=99) av infliximab utan signifikanta skillnader. En liknande observation gjordes i Ribaldone *et al.*, där författarna konkluderade att multipel versus enkel switch inte utgjorde någon faktor för att nå studiens primära utfall för klinisk effekt.

I huvudsak presenterade studierna deskriptiva data. Endast tre studier (Mazza *et al.*, Khan *et al.*, Nabi *et al.*) innehöll en jämförande riskanalys mellan patienter som hade genomgått dubbel jämfört med enkel switch. Inga av dessa tre studier kunde påvisa något statistiskt signifikant ökad relativ risk för försämrad klinisk effekt vid dubbel jämfört med enkel switch. I Nabi *et al.*, var relativa risken att avsluta behandling på biosimilar till och med lägre hos de som tidigare även var behandlade med referensläkemedel, dvs. hade bytt från referensläkemedel till biosimilar och vidare till ytterligare en biosimilar (dubbel switch) jämfört med de patienter som inte tidigare stått på referensläkemedel dvs. enbart bytt från en till en annan biosimilar (enkel switch). Återigen behöver den till synes gynnsamma effekten av dubbel versus enkel switch som noteras i ovan studier ses i ljuset av att patienter med dubbel switch utgjorde en selekterad patientgrupp med en redan bevisligen god läkemedelsöverlevnad på infliximab.

Som tidigare nämnts noterade en referens en signal på skillnad i effekt för patienter som genomgick switch jämfört med de som inte gjorde det (Burlando *et al.*). Denna studie inkluderade patienter med hidradenitis suppurativa (acne inversa) behandlade med TNF-hämmare adalimumab. Studiepopulation innefattade totalt 326 individer där de 28 patienter som hade genomgått dubbel switch utgjorde en liten andel. I studien presenteras även en riskanalys där patienterna utgjorde sin egen kontroll innan bytet av produkt (såväl enkel som dubbel switch). I studien definierades ökad sjukdomsaktivitet som frånvaro av förbättrad klinisk effekt baserat på ett kliniskt effektmått. Ingen separat analys gjordes avseende de 28 patienter med dubbel switch. Resultaten var också svåra att tolka då det är oklart om patienterna var behandlingsnaiva vid studiestart. Studiepopulation hade vidare en relativt hög sjukdomsaktivitet vid baslinjen med litet utrymme för försämring och effekten av behandlingen var initialt mycket god i båda grupperna.

För samtliga studier gäller att resultaten av jämförande riskanalyserna måste värderas med försiktighet då den jämförande kontrollgruppen (dvs. enkel switch) utgjordes av icke slumpmässigt utvalda patienter avseende faktorer av betydelse för klinisk effekt såsom samsjuklighet, sjukdoms-, och behandlingsduration. Så även om man försökte justera för dessa faktorer i analyserna kan systematiska fel förekomma. Vidare var använda effektmått i studierna ofta kliniska mått med tämligen låg känslighet för att kunna fånga en mindre uttalad försämrad effekt. En annan och mer generell begränsning med de observationella studierna är förstås avsaknad av kontrollgrupp med patienter som stod kvar på referensläkemedel, dvs. inte bytte produkt.

Säkerhet

Säkerhetsmönster rapporterades i någon form i alla utom två av referenserna (Burlando *et al.* och Nabi *et al.*). De vanligaste säkerhetsutfallen utgjordes av infusions-, eller injektionsreaktioner men även t.ex. infektioner, neurologiska symptom och malignitet rapporterades i flera studier. I samtliga referenser konkluderade författarna att det inte fanns några påvisbara skillnader avseende biverkningar mellan multipel och enkel switch och att andel biverkningar som observerades efter switch överlag var låg. Till exempel observerade Mazza *et al.* någon biverkan hos 9,6 % patienter medan Kiltz *et al.* rapporterade biverkningar hos sammanlagt 8 % av patienterna. I Boutnik *et al.* låg rapporterade biverkningar vid multipel switch mellan 13,8–14,3 % beroende på underliggande behandlingsindikation. I ingen av ovan tre studier observerades dock några infusionsreaktioner. I Macaluso *et al.* rapporterades biverkningar hos 16,7 % (4/24) patienter efter multipel switch varav en (4,2 %) var en infusionsreaktion.

I några studier presenterades även andel patienter med dubbel switch där biverkningar ledde till att behandlingen avslutades. Generellt var detta ovanligt och i paritet med det förväntade biverkningsmönstret vid behandling med TNF-hämmare: 2,9 % (2/69) i Hanzel *et al.*, 4,2 % (1/24) i Macaluso *et al.* och 3,8 % (2/52) i Mazza *et al.* Khan *et al.* noterade dock att något fler patienter avbröt behandling och uppvisade hypersensitivitetsreaktioner inom ett år efter dubbel switch jämfört med efter enkel switch även om skillnaden var liten. Även i Ribaldone *et al.* upplevde något fler patienter biverkningar efter en switch jämfört med hos samma patient innan switch. Skillnaden var icke signifikant och baserades på ett mycket litet patientmaterial vilket gör det svårt att dra robusta slutsatser. Fyndet skulle även kunna förklaras av en noceboeffekt.

Ett antal studier presenterade också data över immunogenicitet i form av ADA, se Tabell B i Bilaga 4 för detaljer. I Gros *et al.* noteras nytillkomna ADA mot infliximab hos 7,1 % av alla patienter i studiepopulationen baserat på dem som stod kvar på substansen under uppföljningstiden. Inga signifikanta skillnader i ADA utveckling noteras mellan de olika switchgrupperna (enkel-, dubbel-, trippelswitch). I Hanzel *et al.* noterades ADA (mätt i anslutning till switch dvs. vid baslinjen) hos 5,8 % bland de som genomgick dubbel switch och hos 0 % respektive 8,8 % bland de två grupper som genomgick enkel switch. Man noterade ingen nytillkommen ADA-utveckling hos de som genomgick dubbel switch men däremot hos 3,7 % respektive 3,8 % i de två grupper som genomgick enkel switch.

I Trystram *et al.* inkluderades 158 patienter med inflammatorisk tarmsjukdom vilka genomgick enkel (n=43) eller dubbel switch (n=115) med infliximab och dess biosimilarer. Uppföljningstiden var 54 veckor. Författarna noterade inga statistiskt signifikanta skillnader i förekomst ADA före och efter switch (3,9 % versus 2,8 %). Författarna påtalar också att mönstret var detsamma oavsett enkel eller dubbel switch men presenterar inte några exakta siffror över detta. Även i andra studier när ADA uppmättes var det svårt att utifrån information tillgänglig i artikeln utvärdera huruvida förekomst av ADA skilde sig åt beroende på antal switch (Bouhnik *et al.* och Ilias *et al.*) men även i dessa studier konkluderade författarna att ett liknade mönster avseende immunogenicitet förelåg oavsett antal switch.

I Lauret *et al.* var primärt syfte var att utvärdera risken för immunogenicitet hos patienter med kroniska inflammatoriska sjukdomar vid switch mellan olika infliximab biosimilarer. Författarna konkluderade även i denna studie att det inte fanns någon skillnad i ADA utveckling med antal switch på infliximab men noterar dock att ADA utveckling i sig var associerat med en högre andel patienter som avbröt behandling. Detta sistnämnda fynd är förväntat givet att ADA i sig kan leda till sämre effekt och/eller påverkad säkerhet.

Gällande tolkning av ADA fynd i respektive studie bör påpekas att studieresultat avseende andel patienter med förekomst av ADA vid baslinjen eller nytillkommen ADA efter switch är svåra att jämföra mellan olika referenser då andel detekterade ADA i så stor utsträckning är avhängig av mätmetodens förmåga att kunna detektera dessa (sensitivitet i mätningen).

6.4. Sammanfattning av litteraturgranskningen

Sammanfattningsvis är litteraturstödet för multipel switch begränsat. Baserat på tillgänglig evidens tyder dock inte data på förändringar av klinisk effekt och säkerhet inklusive immunogenicitet vid switch.

Vid genomgången av studierna har Läkemedelsverket inte på ett övergripande plan tagit ställning till om de randomiserade kliniska prövningarna eller de observationella studierna kan antas besvara frågeställningen om effekt och säkerhet vid multipel switch bäst. Dock har oftast mer känsliga utfallsmått använts i de randomiserade kliniska prövningarna (Menter *et al.*, Feldman *et al.*, Blauvelt *et al.*, Gerdes *et al.*, Blackwell *et al.*) vilket får anses höja validiteten hos dessa studier då många utfallsmått som använts i övriga studier från litteraturgenomgången kan antas vara mer subjektiva. Flera av de randomiserade studierna är dessutom blindade vilket ytterligare höjer studiernas värde. Rörande olika metodologier för att studera effekt och säkerhet vid multipel switch bäst instämmer Läkemedelsverket i att den av FDA förordade metodologin är det mest känsliga sättet att belysa frågan som vi känner till idag. De förordade utfallsmåtten farmakokinetik eller farmakodynamik och ADA är också objektiva vilket leder till att resultat från öppna studier, såsom Genovese *et al.* och Blevins *et al.*, också anses fullt ut relevanta som del i litteraturgenomgången.

Genomgående bedöms alla granskade randomiserade kliniska prövningarna hålla en hög vetenskaplig nivå med trovärdiga resultat. Sammantaget ses inga signaler om förändrad farmakokinetik, ändrad incidens av ADA, försämrad klinisk effekt eller säkerhet vid multipel switch. Ett observandum är att i Gerdes *et al.* rapporteras inga ADA medan ett visst antikroppssvar finns rapporterat i produktinformationen för referensläkemedlet Enbrel. Ingen kommentar ges av författarna av artikeln till detta faktum. Studien, inklusive hur bioanalytometoden för att mäta immunogenicitet beskrivs, ger

dock överlag ett seriöst intryck och studiens validitet bör sannolikt ej ifrågasättas utifrån ADA-observationen. Sedan tidigare är det också känt att ADA mot etanercept, som är ett fusionsprotein, förekommer i lägre utsträckning än för andra TNF-hämmare.

Det fanns inte heller några tecken på försämrad klinisk effekt eller säkerhet efter multipel switch i de observationella studierna. Enbart en studie (Burlando *et al.*) presenterar data som indikerar en ogynnsam klinisk effekt för patienter som genomgick switch jämfört med patienter som inte gjorde det. I denna studie rapporterades dock inte data specifikt för de som genomgick multipel jämfört med enkel switch. Studien var också behäftad med flera metodologiska begränsningar och oklara definitioner av bland annat studiepopulation och effektmått vilket gör att resultaten bör tolkas med försiktighet.

Med detta sagt bör det påpekas att även bland övriga referenser i granskningen finns begränsningar framför allt kopplade till studiernas observationella design. Flera av de övriga studierna var dock designade för att utvärdera multipel switch (Kiltz *et al.*, Mazza *et al.*, Piaserco *et al.*), inkluderade stora patientpopulationer (Nabi *et al.*) samt innehöll data avseende immunogenicitet (Gros *et al.*, Hanzel *et al.*). Resultaten indikerar samstämmigt att dubbel switch (jämfört med enkel switch) med TNF-hämmare inte är associerat med några negativa konsekvenser avseende klinisk effekt och säkerhet.

Litteraturgranskningen visar att evidensen avseende multipel switch är begränsad. Det finns bland annat mycket sparsamt med data kring många upprepade byten (dvs. multipel switch med mer än 3 byten) och täta byten. Vidare fanns det i materialet enbart ett fåtal studier som specifikt analyserade effekten av switch mellan fler än två produkter. Det identifierades inte några observationella studier som utvärderade multipel switch för andra molekyler än TNF-hämmare och samtliga studier är genomförda i vuxna patienter. Genomgången av randomiserade kliniska prövningar inkluderade däremot två studier avseende andra substanser än TNF-hämmare nämligen insulin respektive filgrastim och därmed också switch mellan referensläkemedel och biosimilar vid andra indikationer än inflammatoriska tillstånd. I dessa studier kunde switch göras med bibehållen effekt och säkerhet även för dessa molekyler.

Sammanfattningsvis är data som presenterats i litteraturgenomgången begränsade varvid det på befintliga publicerad evidens är svårt att generalisera till att multipel switch är problemfritt då studier avseende detta saknas för många substanser och situationer. Omvänt finns det dock inget i det granskade materialet som indikerar att multipel switch skulle innebära ett problem ur ett effekt- eller säkerhetsperspektiv. Denna slutsats är även i linje med resultat från flera nyligen publicerade översiktsartiklar på området där samtliga referenser övergripande konstaterar att varken enkel eller multipel switch är associerat med signal om försämrad effekt eller säkerhet även om evidens för multipel switch är begränsad. Detta gäller såväl översiktsartiklar med fokus framför allt på enkel switch (Barbier *et al.*¹⁶) men också översikter som mer specifikt har gått igenom befintlig evidens avseende multipel switch (Kurki *et al.*¹⁷, Lasala *et al.*¹⁸, Cohen *et al.*¹⁹).

7. Generiskt utbyte på apotek – nulägesbeskrivning

Vid förskrivning av ett recept anger förskrivaren ett läkemedel och väljer en förpackning som är lämplig för patienten och som motsvarar behandlingstiden. Som grundregel ska apoteket expediera det

¹⁶ [The Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Switching Between Reference Biopharmaceuticals and Biosimilars: A Systematic Review - PubMed \(nih.gov\).](#)

¹⁷ [Safety, Immunogenicity and Interchangeability of Biosimilar Monoclonal Antibodies and Fusion Proteins: A Regulatory Perspective - PubMed \(nih.gov\).](#)

¹⁸ [Safety and Effectiveness of Multiple Switching Between Originators and Biosimilars: Literature Review and Status Report on Interchangeability - PubMed \(nih.gov\).](#)

¹⁹ [Switching from One Biosimilar to Another Biosimilar of the Same Reference Biologic: A Systematic Review of Studies - PubMed \(nih.gov\).](#)

läkemedel som är förskrivet och som står på receptet till patienten. Under vissa omständigheter får farmaceuten på apotek dock byta ut det förskrivna läkemedel på receptet mot ett annat likvärdigt läkemedel som har ett lägre pris.

Utbyte av läkemedel på apotek beskrivs i läkemedelslagen och i lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. Läkemedelsverket beslutar i varje enskilt fall om utbytbarhet och ett läkemedel som bedömts utbytbar kan då bytas mot det tillgängliga läkemedel som har lägst fastställt försäljningspris. Såväl förskrivare, farmaceut som patient har rätt att motsätta sig utbyte.

Läkemedelsverket ansvarar för att bedöma om medicinsk likvärdighet mellan läkemedel och besluta om utbytbarhet. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, ansvarar för att inom en grupp med utbytbara läkemedel dela in läkemedlen i förpackningsstorleksgrupper. Det läkemedel inom ett visst förpackningsstorleksintervall som ingår i läkemedelsförmånerna, har lägst pris per enhet och som har tillräcklig hållbarhet samt kan tillhandahållas på hela marknaden under den aktuella månaden blir periodens vara. Periodens vara är den förpackning som apoteken ska byta till om inte förskrivare, farmaceut eller patienten själv motsätter sig ett utbyte. TLV publicerar varje månad en uppdaterad lista över periodens varor och eventuella reserver.

Läkemedelsverket har utformat kriterier för utbytbarhet. Grundläggande kriterier är att utbytbara läkemedel ska innehålla samma aktiva substans eller substanser, samma beredningsform samt innehålla samma mängd av den aktiva substansen eller de aktiva substanserna. Vidare ska utbytbara läkemedel ha bedömts vara medicinskt jämförbara avseende effekt och säkerhet. Utöver de grundläggande kriterierna om substans, beredningsform, styrka och jämförbarhet så behöver i vissa fall ytterligare aspekter vägas in i bedömningen om ett läkemedel är lämpligt att bytas ut på apoteket. Dessa aspekter relaterar till exempel till substansens och produktens egenskaper samt produktinformationen.

Undantag för utbytbarhet görs för vissa läkemedel där små skillnader i mängden läkemedel i blodet hos en enskild individ kan ha terapeutisk betydelse, som till exempel antiepileptika, läkemedel som ges för att förhindra avstötning vid transplantation samt läkemedel innehållande warfarin. Skillnader i hanterbarhet hos två i övrigt medicinskt likvärdiga läkemedel kan också utgöra hinder för utbytbarhet i fall då tveksamheter kan leda till allvarliga medicinska konsekvenser såsom feldosering eller fördröjd alternativt misslyckad administrering vid en akutsituation. I sådana fall kan det vara av stor vikt att patienten får det läkemedel hen (och eventuellt andra personer som kan vara patienten behjälplig vid administreringen) fått instruktion om hur det ska förberedas och användas/administreras. Andra aspekter som kan påverka om ett läkemedel bedöms som utbytbar på apotek involverar skillnader på smak mellan läkemedel som specifikt är avsett för behandling av barn, skillnader i produktinformationen som omfattar de fall där viktig information saknas eller bedöms vara motsägelsefull.

Befintlig lagstiftning särskiljer inte biologiska läkemedel från andra och det finns därför inga författningsmässiga hinder för utbytbarhet mellan sådana. Hittills (maj 2023) har dock ingen biosimilar blivit bedömd som utbytbar på apotek.

8. Diskussion och slutsats

8.1. Diskussion

Biosimilarer har funnits på den svenska marknaden i över 10 år. Erfarenhet från användning har samlats över tid och en utbredd användning av switch förekommer. I takt med att fler och fler biosimilarer med samma referensläkemedel godkänns tycks även multipel switch ha blivit alltmer vanligt. De data som presenteras från TLV och från Svensk Reumatologis Kvalitetsregister indikerar att switch praktiseras brett vilket bekräftas av informationen inhämtad i dialog med specialistläkarföreningar och patientföreningar. Vissa vårdgivare undviker multipel switch, särskilt

täta byten, men i praktiken kommer patienter behandlas med den läkemedelsprodukt som upphandlats t.ex. regionalt via läkemedelskommittéernas expertråd eller som erbjuder det lägsta priset. Därmed sker byten i många fall utan hänsyn till antal och tidpunkt för eventuella tidigare byten. Den information som presenteras i den här delrapporten är inte komplett då tillfrågade aktörer på diabetes- och onkologsidan inte har svarat, men med stöd av förskrivningsdata från TLV kan Läkemedelsverket dra slutsatsen att switch förekommer inom alla terapiområden där det finns biosimilarer. Omfattningen kan variera och det har heller inte framkommit om det inom vissa terapiområden förekommer begränsningar vad gäller hur ofta eller vid vilket maximalt antal tillfällen switch får ske.

Frågan om switch av biosimilarer har blivit alltmer aktuell i EU och globalt i takt med att antalet biosimilarer ökat och erfarenhet samlats. Efter att EMA i september 2022 gjorde sitt uttalande om att biologiska referensläkemedel och dess biosimilarer kan användas växelvis har flera EU länder antagit (eller håller på att ta fram) policyer och lagförslag för att möjliggöra och uppmuntra switch enligt olika mönster. Våra närmaste grannländer Norge och Finland har tagit frågan ytterligare ett steg genom att för vissa substanser/produkter möjliggöra utbytbarhet på apotek.

Avseende kliniska studier som studerat multipel switch är litteraturstödet begränsat. Det finns bland annat mycket sparsamt med data kring många upprepade byten (dvs. multipel switch med mer än 3 byten) och täta byten. Vidare finns i litteratursammanställningen bara ett fåtal studier som analyserade effekten av switch mellan fler än två produkter. Det identifierades inte några observationella studier som utvärderade multipel switch för andra molekyler än TNF-hämmare. Genomgången av randomiserade kliniska prövningar inkluderade däremot två studier avseende andra substanser än TNF-hämmare nämligen insulin respektive filgrastim och därmed också switch mellan referensläkemedel och biosimilar vid andra indikationer än inflammatoriska tillstånd. Sammanfattningsvis är data som presenterats i litteraturgenomgången begränsade varvid det på befintliga publicerad evidens är svårt att generalisera till att multipel switch är problemfritt då studier avseende detta saknas för många substanser och situationer. Omvänt finns det dock inget i det granskade materialet som indikerar att multipel switch skulle innebära ett problem ur ett effekt-, eller säkerhetsperspektiv. Resultat från flera nyligen publicerade översiktsartiklar på området ger en samstämmig bild då samtliga referenser övergripande konstaterar att varken enkel eller multipel switch är associerat med signal om försämrad effekt eller säkerhet även om evidens för multipel switch är begränsad. Detta gäller såväl översiktsartiklar med fokus framför allt på enkel switch (Barbier *et al.*) men också översikter som mer specifikt har gått igenom befintlig evidens avseende multipel switch (Kurki *et al.*, Lasala *et al.*, Cohen *et al.*).

De intressenter som tillfrågats direkt av Läkemedelsverket bekräftar bilden av att switch förefaller oproblematiskt. Trots att switch tycks praktiseras brett framkommer ingen klinisk erfarenhet av terapivikt eller säkerhetsproblematik. Detta bekräftas även av den sökning som gjordes i biverkningsdatabasen Eudravigilance där det endast fanns ett fåtal rapporter med direkt koppling till switch.

Det som specialistläkarnas och patienternas representanter uttrycker samstämmigt är behovet av information vid switch mellan produkter som patient eller vårdnadshavare själv administrerar då handhavandet kan skilja. För varje biosimilar och referensläkemedel finns ett unikt administreringshjälpmedel, t.ex. penna, förfylld spruta eller olika dimension på kanyler. Den som ska administrera läkemedel måste lära sig att göra detta korrekt vilket kan kräva individuell information. Då volymen som ska injiceras och valet av hjälpämnen också kan skilja kan patienten uppleva behandlingen av biosimilarer olika. En klinisk erfarenhet från switch som lyfts är också att en produkt t.ex. kan vara mer vävnadsirriterande vid injektion än en annan på grund av hjälpämnen såsom citrat. Därför anses det mycket viktigt att patienten vid switch får korrekt information, både om handhavande och om förväntad jämförbar effekt och säkerhet så att inte upplevda skillnader onödigtvis tolkas som skillnad i effekt och säkerhet relativt referensläkemedel. Flera av de svarande talar om risk för noceoeffekt vid byte, dvs. att patienten upplever att effekten av läkemedlet är sämre då upplevelsen vid behandling är annorlunda. Denna typ av problematik som kopplas till administreringen eller hjälpämnen är känd även från generikasidan där skillnader i administreringshjälpmedel och hjälpämnen kan leda till begränsningar vad gäller möjlighet till utbytbarhet på apotek.

Läkemedelsverket instämmer i denna problematik och dessa aspekter måste noggrant belysas i den fortsatta utredningen av möjligheten till utbytbart av biologiska läkemedel på apotek.

I Sverige finns idag ett system för utbytbart för generika vilket ännu inte har praktiserats för biosimilärer även om detta skulle vara legalt möjligt. Frågan om möjlig utbytbart på apotek kommer diskuteras i detalj i slutrapporten till detta regeringsuppdrag men inte närmare i denna delredovisning som istället fokuserar på switch. Detta då förutsättningen för att kunna praktisera utbytbart är trygghet med att switch (även multipel switch) är säkert och effektivt.

Sammanfattningsvis kan det konstateras att enkel och multipel switch är allmänt förekommande i Sverige inom sjukvården i de områden där det finns biosimilärer. I den granskade litteraturen, som är begränsad, finns inget som indikerar att switch skulle innebära ett problem ur ett effekt-, eller säkerhetsperspektiv. Läkemedelsverket ser fram emot den vetenskapliga utvecklingen på området och noterar att data är begränsade, särskilt vad gäller andra typer av substanser än monoklonala antikroppar och multipel switch med mer än två inblandade produkter. Noteras bör också att tillgänglig information om praktiserande av, och risker med switch begränsas till den typ av substanser där det idag finns biosimilärer. Sammantaget anser Läkemedelsverket dock i nuläget att det med tanke på det omfattande praktiserandet av switch utan signaler på påverkan på effekt eller säkerhet inte är rimligt att avråda från switch förutom i situationer där det finns risk för felaktigt handhavande vid byte mellan produkter samt i de fall där det finns särskilda avgränsningar i användningen av en viss biosimilar relativt hur referensläkemedlet kan användas.

8.2. Slutsats

Enkel och multipel switch är allmänt förekommande i Sverige inom sjukvården i de områden där det finns biosimilärer. I den granskade litteraturen, som är begränsad, finns hittills inget som indikerar att multipel switch skulle innebära ett problem ur ett effekt-, eller säkerhetsperspektiv.

Sammantaget avråder ej Läkemedelsverket i nuläget från enkel eller multipel switch förutom i situationer där det finns risk för felaktigt handhavande vid byte mellan produkter samt i de fall där det finns särskilda avgränsningar i användningen av en viss biosimilar relativt hur referensläkemedlet kan användas. Dessa aspekter måste noggrant belysas i den fortsatta utredningen av möjligheten till utbytbart av biologiska läkemedel på apotek.

Bilaga 1. Biosimilarer i Sverige, maj 2023

Aktiv substans	Referens-läkemedel	Biosimilarer som tillhandahålls i Sverige (maj 2023)	Biosimilarer godkända i EU men som ej tillhandahålls i Sverige (maj 2023)	Typ av molekyl	Terapiområde	Administrering/ användning
Adalimumab	Humira	Hyrimoz, Imraldi, Hukyndra, Amgevita, Hudio, Idacio	Hefiya, Yuflyma, Libmyris, Amsparity	Monoklonal antikropp	Inflammatoriska sjukdomar	Subkutan injektion långtidsbehandling, även i hemmet
Bevacizumab	Avastin	Alymsys, Aybintio, Mvasi, Zirabev, Oyavas	Onbevzi, Abevmy, Vegzelma	Monoklonal antikropp	Onkologi	Intravenöst. Ges på sjukhus under varierande tid
Eculizumab	Soliris		BEKEMV, Epysqli	Monoklonal antikropp	Blodsjukdomar, inflammatoriska sjukdomar	Intravenös infusion på sjukhus. Långtidsbehandling.
Enoxaparin sodium	Klexane	Enoxaparin Becat ^a , Enoxaparin Ledraxen ^a	Inhixa, Crusia ^a , Ghemaxan ^a	Lågmolekylärt heparin	Cirkulation	Subkutan eller intravenös injektion under varierande tid, även i hemmet
Epoetin alfa	Epex		Abseamed, Binocrit, Epoetin alfa hexal	Rekombinant glykoprotein, erythropoetin	Njursjukdom, onkologi, kirurgi	Subkutan eller intravenös injektion, vanligtvis på sjukhus
Epoetin zeta	Epex	Retacrit	Silapo	Rekombinant glykoprotein, erythropoetin	Njursjukdom, onkologi, kirurgi	Subkutan eller intravenös injektion, vanligtvis på sjukhus.
Etanercept	Enbrel	Erelzi, Benepali	Nepexto	Fusionsprotein	Inflammatoriska sjukdomar	Subkutan injektion, långtidsbehandling
Filgrastim	Neupogen	Accofil, Zarzio, Nivestim	Tevagrastim, Filgrastim Hexal, Ratiograstim, Grastofil	Rekombinant humant g-CSF, är <u>inte</u> glykosylerat	Onkologi	Subkutan injektion eller som intravenös infusion. Kan tas i hemmet, men ofta på sjukhus under varierande tid
Follitropin alfa	GONAL-f	Bemfola, Ovaleap		Follikelstimulerande hormon	Gynkologi	Subkutan injektion, kan tas i hemmet,

Aktiv substans	Referens-läkemedel	Biosimilarer som tillhandahålls i Sverige (maj 2023)	Biosimilarer godkända i EU men som <u>ej</u> tillhandahålls i Sverige (maj 2023)	Typ av molekyl	Terapiområde	Administrering/ användning
						kortare tids behandling
Infliximab	Remicade	Remsima, Flixabi, Zessly, Inflectra		Monoklonal antikropp	Inflammatoriska sjukdomar	Intravenös infusion på sjukhus, långtidsbehandling
Insulin aspart	NovoRapid	Insulin aspart Sanofi	Kirsty	Insulin	Diabetes mellitus	Subkutan injektion i hemmet, långtidsbehandling
Insulin lispro	Humalog	Insulin lispro Sanofi		Insulin	Diabetes mellitus	Subkutan injektion eller subkutan via infusionspump i hemmet, långtidsbehandling
Insuline glargine	Lantus	Abasaglar	Semglee,	Insulin	Diabetes mellitus	Subkutan injektion i hemmet, långtidsbehandling
Pegfilgrastim	Neulasta	Pelgraz, Fulphila, Ziextenzo	Grasustek, Nyvepria, Pelmeg, Cegfila, Stimufend	Pegylet rekombinant humant g-CSF, är <u>inte</u> glykosylerat	Onkologi	Subkutan injektion, initiera på sjukhus och kan sedan tas i hemmet. Ges inför planerad kemoterapi under varierande tid
Ranibizumab	Lucentis	Ranivisio, Ximluci	Byooviz	Fab-fragment (del av antikropp) ej glykosylerad	Ögon	Intravitreal injektion (i ögat) på sjukhus
Rituximab	MabThera	Truxima, Ruxience, Rixathon	Blitzima, Riximyo	Monoklonal antikropp	Onkologi, inflammatoriska sjukdomar	Intravenös infusion på sjukhus var 6-12 månad, kurvis behandling (onkologi) och långtidsbehandling (inflammatoriska sjukdomar)
Somatropin	Genotropin	Omnitrope		Tillväxthormon	Endokrinologi	Subkutan injektion i hemmet, långtidsbehandling
Teriparatid	Forsteo	Terrosa, Movymia, Sondelbay	Kauliv, Livogiva	En relativt enkel biomolekyl som	Osteoporos	Subkutan injektion i hemmet, långtidsbehandling

Aktiv substans	Referens-läkemedel	Biosimilarer som tillhandahålls i Sverige (maj 2023)	Biosimilarer godkända i EU men som <u>ej</u> tillhandahålls i Sverige (maj 2023)	Typ av molekyl	Terapiområde	Administrering/ användning
				även framställs syntetiskt.		
Trastuzumab	Herceptin	Zercepac, Trazimera, Ogviri, Ontruzant	Herzuma, Kanjinti	Monoklonal antikropp	Tidig och/eller metastaserad bröstcancer	Subkutan eller intravenös injektion Kan ges i hemmet under varierande tid

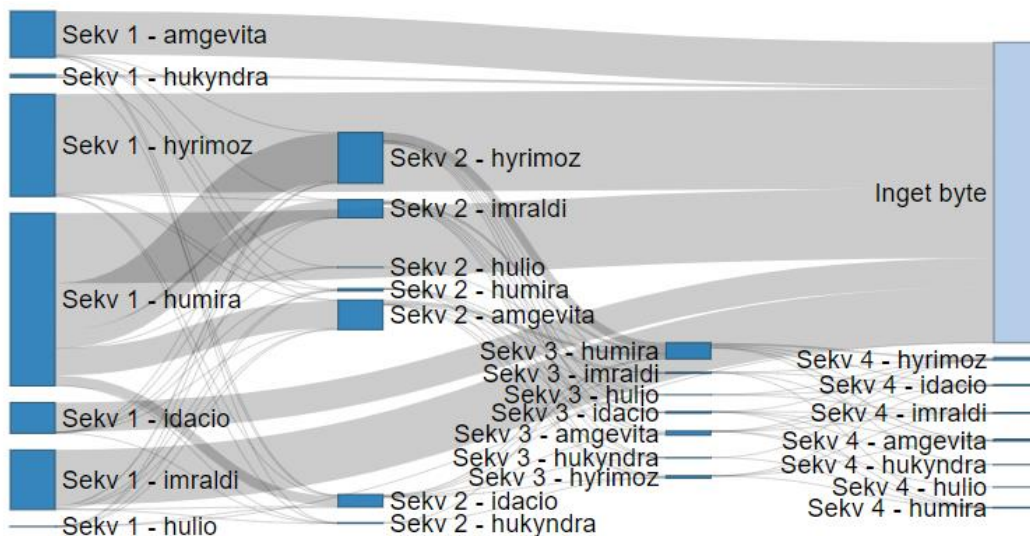
^a Godkänd via decentral procedur, DCP.

^b Både produkter med aktiv substans epoetin alfa och epoetin zeta kan bedömas biosimilära till Eprex. Epoetin alfa och zeta har identisk aminosyrasekvens och mycket likt, men ej identiskt, glykosyleringsmönster. Detta bedöms inte påverka säkerhet och effekt.

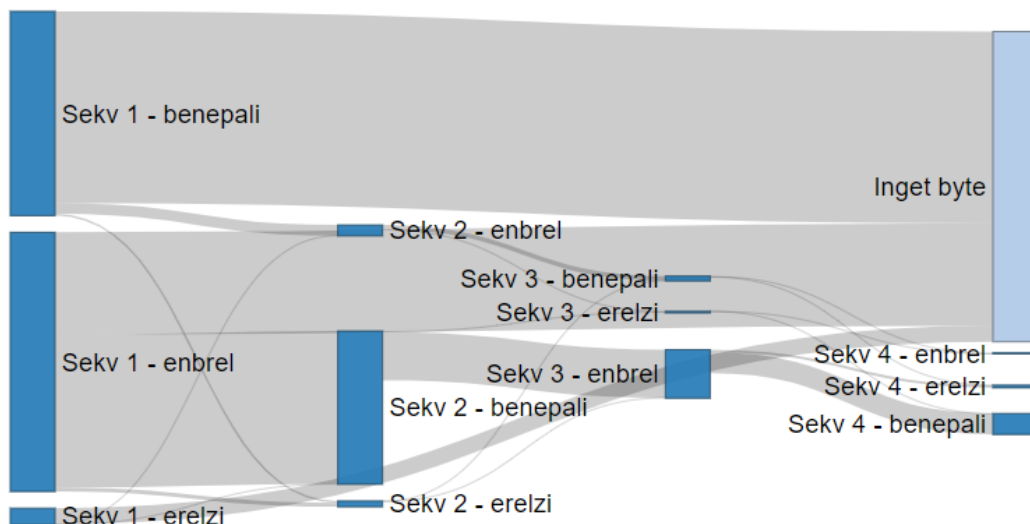
Bilaga 2. Grafisk presentation för switch av biosimilarer i Sverige, juni 2023

För att utvärdera hur vanligt det är med switch mellan referensläkemedel och biosimilarer för substanser som förskrivs på recept inhämtades i juni 2023 med stöd av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) data över antalet byten för några utvalda substanser. Resultatet av undersökningen visas i tabellform inne i rapporten. Nedan ges grafiska presentationer av bytena med hjälp av så kallade Sankey-plottar. Figuren visar i vilken ordning bytena gjordes, och linjernas bredd återspeglar andelen patienter som gjorde respektive byte.

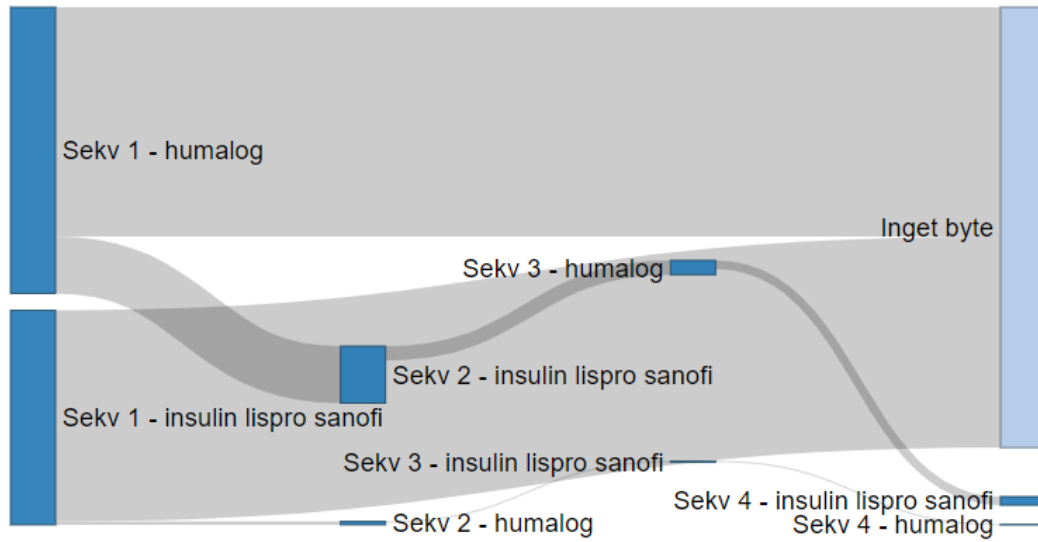
Figur A. Sankey-plot för adalimumab



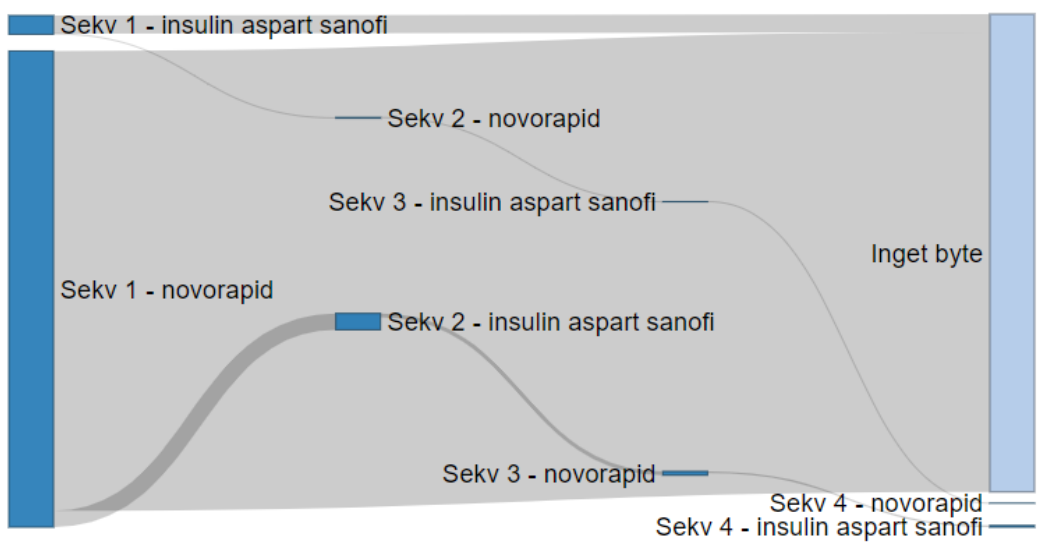
Figur B. Sankey-plot för etanercept



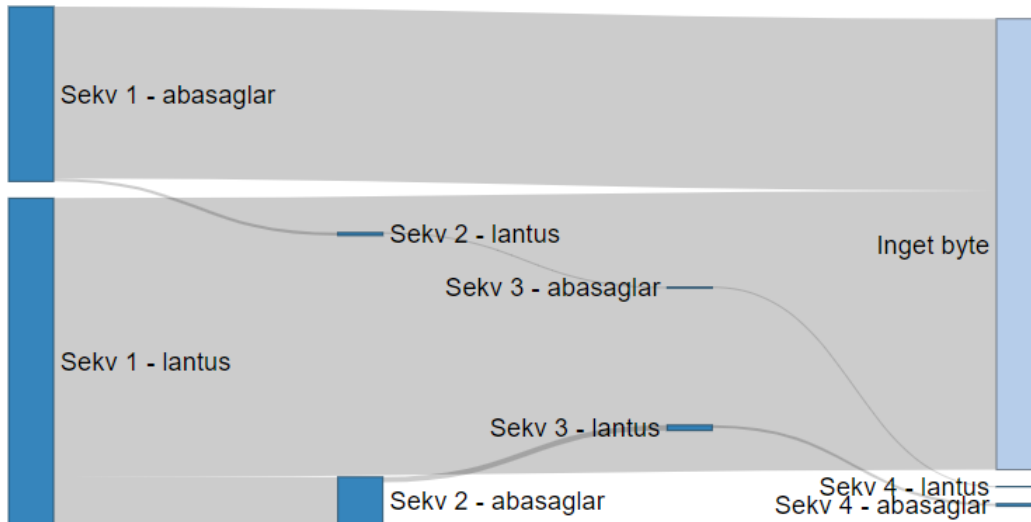
Figur C. Sankey-plot för insulin lispro



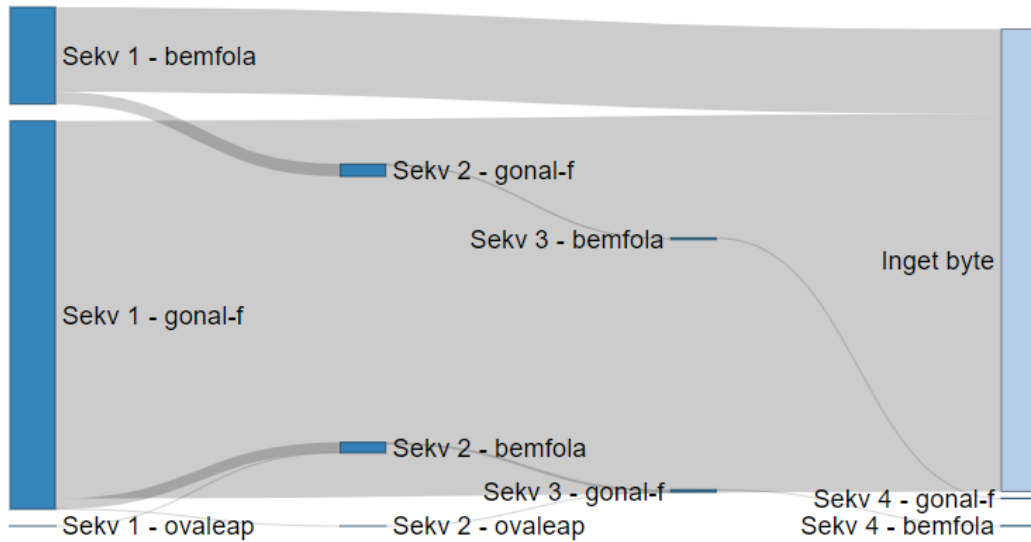
Figur D. Sankey-plot för insulin aspart



Figur E. Sankey-plot för insulin glargin



Figur F. Sankey-plot för follitropin



Bilaga 3. Litteratursökning multipel switch Embase, Pubmed och Web of Science (juni 2023)

Titel: 1. Multipelswitchar (version 2)
 Databas: Embase (Elsevier)
 Datum: 23-06-12

	Sökord	Antal träffar
1.	'biosimilar agent'/de or ('biosimilar*' or 'similar biological medicinal product*' or 'subsequent entry biologic*' or 'similar biotherapeutic product*' or 'similar biological medicinal product*' or 'follow-on biologic*'):ti,ab,kw	11,797
2.	'drug substitution'/de or 'therapeutic equivalence'/de or 'treatment switching'/de or (comparabilit* or equivalen* or substitut* or switch* or interchange*):ti,ab,kw	1,150,513
3.	(multiple* or groups or baseline):ti,ab,kw	6,425,768
4.	(double or cross):ti,ab,kw NOT ((double or cross) NEAR/8 (blind* or study or studies or trial* or survey*)):ti,ab,kw	1,148,212
5.	3 or 4	7,341,218
6.	1 and 2 and 5	1,422
7.	'animal'/exp or 'animal experiment'/exp or 'nonhuman'/exp NOT ('human'/exp or 'human experiment'/exp)	7,778,122
8.	6 not 7	1,403
9.	8 and ([danish]/lim or [english]/lim or [norwegian]/lim or [swedish]/lim)	1,373
10.	9 not ([conference abstract]/lim or [conference paper]/lim or [conference review]/lim or [data papers]/lim or [editorial]/lim or [short survey]/lim or [preprint]/lim)	552

	Sökord	Antal träffar
1.	TI=(biosimilar* or "similar biological medicinal product*" or "subsequent entry biologic*" or "similar biotherapeutic product*" or "similar biological medicinal product*" or "follow-on biologic*") or AB=(biosimilar* or "similar biological medicinal product*" or "subsequent entry biologic*" or "similar biotherapeutic product*" or "similar biological medicinal product*" or "follow-on biologic*") or AK=(biosimilar* or "similar biological medicinal product*" or "subsequent entry biologic*" or "similar biotherapeutic product*" or "similar biological medicinal product*" or "follow-on biologic*")	7,298
2.	TI=(comparabilit* or equivalen* or substitut* or switch* or interchange*) or AK=(comparabilit* or equivalen* or substitut* or switch* or interchange*) or AB=(comparabilit* or equivalen* or substitut* or switch* or interchange*)	1,844,073
3.	TI=(multiple* or groups or baseline) or AB=(multiple* or groups or baseline) or AK=(multiple* or groups or baseline)	7,955,652
4.	TS=(double* or cross*) NOT TS=((double or cross) NEAR/8 (blind* or study or studies or trial* or survey*))	2,481,727
5.	3 or 4	9,974,393
6.	1 and 2 and 5	627
7.	Languages: English	619
8.	Document types: Article or Review Article or Early Access or Letter	594

Titel: 1. Multipelswitchar (version 2)

Databas: Pubmed (NLM)

Datum: 23-06-12

Sökord	Antal träffar
1. "Biosimilar Pharmaceuticals"[Mesh] or (biosimilar*[Title/Abstract] or "similar biological medicinal product*" [Title/Abstract] or "subsequent entry biologic*" [Title/Abstract] or "similar biotherapeutic product*" [Title/Abstract] or "similar biological medicinal product*" [Title/Abstract] or "follow-on biologic*" [Title/Abstract])	5,479
2. "Drug Substitution"[Mesh] or "Treatment Switching"[Mesh] or (comparabilit*[Title/Abstract] or equivalen*[Title/Abstract] or substitut*[Title/Abstract] or switch*[Title/Abstract] or interchange*[Title/Abstract])	886,256
3. multiple*[Title/Abstract] or groups[Title/Abstract] or baseline[Title/Abstract]	4,566,551
4. (double*[Title/Abstract] or cross*[Title/Abstract]) not ((double[Title/Abstract] or cross[Title/Abstract]) and (blind*[Title/Abstract] or study[Title/Abstract] or studies[Title/Abstract] or trial*[Title/Abstract] or survey*[Title/Abstract]))	817,443
5. 3 or 4	5,257,327
6. 1 and 2 and 5	547
7. Filters: English	539

Innan dubblettrensning: 1,685

Efter dubblettrensning: 679

Fältkoder Embase

- /exp = exploded Emtree term
- /de = non exploded Emtree term
- /mj = major topic
- :ti,ab,kw = title, abstract and author keywords
- = truncation of word for alternate endings
- ' ' = single citation marks; searches for exact phrase
- NEAR/X = within X words, regardless of order
- NEXT/X = terms appear next to each other in the specified order

Fältkoder Web of Science

- Topic = title, abstract, author keywords and keywords plus
- TI=Title, AB=Abstract, AK=Author Keywords
- * = truncation of word for alternate endings
- " " = citation marks; searches for exact phrase
- NEAR/X = within X words, regardless of order

Bilaga 4. Översikt samtliga publikationer inklusive huvudsakliga resultat, konklusion samt komplett referenslista för litteratursökningen

Tabell A Översikt av randomiserade kliniska prövningar som ingår i litteraturgranskning

Författare årtal	Studiedesign	Indikation, behandling	Studiepopulation	Metod/statistik	Antal switch (n)	Resultat	Kommentar granskare effekt /säkerhet
Blackwell 2018(1)	Dubbelblind randomiserad kontrollerad studie Del av registreringsgrundsstudie.	Reducera durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni. Filgrastim	218 bröstcancerpatienter genomgående neoadjuvant myelosuppressiv kemoterapi randomiserades 1:1:1:1 till fyra armar. Två armar fick endast en produkt, biosimilar (EP2006/Zarzio) eller referensläkemedel (Neupogen). Två armar fick alternerande behandlingar (varannan cykel biosimilar sedan referens eller vice versa under sex cykler).	Analys av non-inferiority från den registreringsgrundande studien PIONEER baserad på 3 av armarna i studien (armen med endast biosimilar exkluderad). Primärt utfall var incidens av neutropen feber under cykel 2-6. Sekundära utfall var bland annat andra effektmått (incidens av infektioner, incidens of sjukhusinläggning på grund av neutropen feber, samt nivå och duration av nadir), immunogenicitet och säkerhet	Ingen switch n=52 Multipla byten (fem stycken) n=109	Incidensen av neutropen feber under cykel 2-6 var 0 % i referensarmen och 3,4 % i switcharmen. Det 95 %-iga konfidensintervallet för skillnaden mellan armarna (-9,65-4,96 %) var inom den på förhand definierade non-inferioritygränsen – 15%. Likvärdighet sågs också i sekundära effekttuffallsmått. Ingen förekomst av ADAs sågs i studien. Förekomsten och typ av behandlingsrelaterade biverkningar var likartade mellan referensarmen och switcharmarna och totalt sett överensstämde biverkningarna väl med filgrastims kända säkerhetsprofil.	
Blauvelt 2018(2)	Dubbelblind randomiserad kontrollerad studie	Måttlig till svår hudpsoriasis Adalimumab	127 patienter randomiserades till kontinuerlig behandling med adalimumab	Deskriptiv statistik av PK, PASI, immunogenicitet och	Ingen switch n=253	PK, i form av dalvärden mellan vecka 17 och 51, var likvärdigt mellan behandlingsarmarna	

Författare årtal	Studiedesign	Indikation, behandling	Studiepopulation	Metod/statistik	Antal switch (n)	Resultat	Kommentar granskare effekt /säkerhet
	Del av registreringsgrundsstudie.		referensläkemedel (Humira), 126 patienter till kontinuerlig behandling med biosimilaren GP2017 och 126 patienter till switcharmar. Switch skedde veckorna 17, 23, 29 och 35.	säkerhet mellan vecka 17 och 51	Multipla byten (fyra stycken) n=126	<p>både vad det gäller medelvärden och variabilitet.</p> <p>Klinisk effekt, både vad gäller absoluta PASI-värden och procentuell förändring av PASI-värden från baslinjen mellan vecka 17-51, var likvärdig i bägge behandlingsarmarna</p> <p>Säkerhetsmässigt rapporterades biverkningar inklusive injektionsreaktioner mellan armarna med liknande incidens.</p> <p>Vad gäller immunogenicitet sågs också liknande incidenser av antikroppar (ADAs) mot adalimumab mellan armarna.</p>	
Blevins 2020(3)	Öppen randomiserad kontrollerad studie	T1D Insulin glargin	Patienterna randomiserades till att antingen erhålla referensläkemedlet Lantus kontinuerligt (n=63) eller erhålla biosimilaren MYL-1501D och Lantus i en switchregim (MYL-1501D vecka 0–12, Lantus vecka 12–24 och MYL-1501D vecka 24–36).	<p>Analys av ekvivalens.</p> <p>Primärt utfall var förändring i HbA1c från baslinjen till vecka 36</p> <p>Sekundära utfall var bl.a. förändring i fastglukos från baslinjen, immunogenicitet och säkerhet</p>	<p>Ingen switch n=63</p> <p>Multipla byten (två stycken) n=64</p>	<p>Förändring i HbA1c från baslinjen till vecka 36 var ekvivalent mellan referensarmen och switcharmen. Det 95 %-iga konfidensintervallet för skillnaden mellan armarna (-0,085 – 0,101 %) var inom den på förhand definierade ekvivalensgränsen $\pm 0,4$ %.</p>	

Författare årtal	Studiedesign	Indikation, behandling	Studiepopulation	Metod/statistik	Antal switch (n)	Resultat	Kommentar granskare effekt /säkerhet
						<p>Sekundära effektutfallsmått stödde likvärdighet.</p> <p>Förekomst och typerna behandlingsrelaterade biverkningar var jämförbara mellan armarna i studien.</p> <p>Andelen patienter som fick ett behandlingsrelaterat antikroppssvar mot insulin glargin var också likartad mellan armarna.</p>	
Feldman 2023(4)	Dubbelblind randomiserad kontrollerad studie	Måttlig till svår hudpsoriasis Adalimumab	273 patienter randomiserades till kontinuerlig behandling med adalimumab referensläkemedel (Humira) och 277 patienter till switcharmar (Humira/ biosimilar AVT02). Efter en lead in på referensläkemedlet under 12 veckor bytte patienter i switcharmen vecka 12, 16 och 20.	<p>Analys av ekvivalens.</p> <p>Primära effektutfallsmåtten var AUC och Cmax mätt efter det tredje bytet under vecka 26-28.</p> <p>Sekundära utfall var bland andra PK parametrar, PASI, immunogenicitet och säkerhet</p>	<p>Ingen switch n=273</p> <p>Multipla byten (tre stycken) n=277</p>	<p>De 90-procentiga konfidensintervallen för kvoterna (AUC_{7,26-28} 91,4-112,0%, Cmax₂₆₋₂₈ 98,3-117,9%) låg inom de på förhand uppsatta likhetskriterierna (80-125 %).</p> <p>Avseende sekundära effektutfallsmått sågs liknande resultat för de båda armarna både vad det gäller PK och PASI.</p> <p>Likvärdighet mellan armarna i säkerhet, där</p>	

Författare årtal	Studiedesign	Indikation, behandling	Studiepopulation	Metod/statistik	Antal switch (n)	Resultat	Kommentar granskare effekt /säkerhet
						injektionsreaktioner var den vanligaste rapporterade biverkningen, beskrevs. Vad gäller immunogenicitet var ADAs också förekommande i liknande utsträckning i de båda armarna.	
Genovese 2020(5)	Öppen randomiserad kontrollerad studie Del av registreringsgr undande studie	Måttligt till högaktiv ledgångsreumatism Adalimumab	216 patienter randomiserades till kontinuerlig behandling med adalimumab referensläkemedel (Humira) och 108 patienter till switcharmar (Humira/ biosimilaren FKB327). Patienter i switcharmen genomgick switch vecka 24 och 54.	Deskriptiv statistik av PK, ACR20, immunogenicitet och säkerhet mellan vecka 0 och 54	Ingen switch n=216 Multipla byten (två stycken) n=108	PK var likvärdig mellan armarna. Vidare sågs en liknande klinisk effekt definierat ACR20. Incidens av ADAs både över tid och mellan de olika armarna var liknande. Byten hade ej heller negativ påverkan på säkerhet.	
Gerdes 2017(6)	Dubbelblind randomiserad kontrollerad studie Del av registreringsgr undande studie	Klinisk stabil hudpsoriasis Etanercept	Patienter randomiserades till kontinuerlig behandling med etanercept referensprodukt (Enbrel, n=151) eller biosimiliar GP2015 (n=150) alternativt till switcharmar (n=196). Patienter i switcharmarna genomgick switch vecka 12, 18 och 24.	Deskriptiv statistik av bland annat PASI, säkerhet och immunogenicitet under veckor 12 till 30. Data från armarna med kontinuerlig behandling poolades vid analysen. Switcharmdata poolades likaså.	Ingen switch n=301 Multipla byten (tre stycken) n=196	Klinisk effekt, både vad gäller absoluta PASI-värden och procentuell förändring av PASI-värden från baslinjen, var likvärdig i switcharmarna och armarna med kontinuerlig behandling. Likhet sågs under hela studiedurationen. Förekomsten och typerna behandlingsrelaterade biverkningar var jämförbara mellan armarna i studien.	Inga ADA rapporteras medan ett visst antikroppssvar finns rapporterat i produktinformationen för referensläkemedlet Enbrel. Ingen kommentar ges av författarna av artikeln.

Författare årtal	Studiedesign	Indikation, behandling	Studiepopulation	Metod/statistik	Antal switch (n)	Resultat	Kommentar granskare effekt /säkerhet
						Ingen förekomst av ADAs sågs i studien	
Menter 2022(7)	Dubbelblind randomiserad kontrollerad studie	Måttlig till svår hudpsoriasis	<p>Patienter randomiserades till kontinuerlig behandling med adlimumab referensprodukt (Humira, n=120) eller till switcharm (Humira/ biosimilaren BI 695501 (n=118)).</p> <p>Efter en lead in på Humira under 12 veckor byttes patienter i switcharmen vecka 14, 18 och 22.</p>	<p>Analys av ekvivalens.</p> <p>Primära effektutfallsmåten var AUC och Cmax mätt efter det tredje bytet under vecka 30-32.</p> <p>Sekundära utfall var bland andra PK parametrar, PASI, immunogenicitet och säkerhet</p>	<p>Ingen switch n=120</p> <p>Multipla byten (tre stycken) n=118</p>	<p>De 90,2-procentiga konfidensintervallen för kvoterna (AUC_{7,30-32} 96,6–114,6%, Cmax₃₀₋₃₂ 93,3–109,7%) låg inom de på förhand uppsatta likhetskriterierna (80-125 %).</p> <p>Avseende sekundära effektutfallsmått sågs liknande resultat för de båda armarna både vad det gäller PK och PASI.</p> <p>Sekundära utfallsmåten var likvärdiga mellan armarna genom hela studien.</p> <p>Avseende säkerhet visades jämförbar immunogenicitet i båda armarna.</p> <p>Säkerhetsresultaten vad gäller behandlingsrelaterade biverkningar var liknande mellan de två armarna, utan några nya säkerhetssignaler noterade.</p>	

Förkortningar och termer som används i tabellen: ACR20: "American College of Rheumatology 20% improvement criteria", innebär att patienten uppvisar en 20% förbättring avseende svårighetsgraden i sin ledgångsreumatism efter jämfört med innan insatt behandling (ett mått för att bedöma svårighetsgraden av reumatoid artrit), ADA: "Anti-Drug Antibodies", antikroppar mot läkemedlet, AUC: "Area Under the Curve", parameter som beskriver en patients totala läkemedelsexponering i blodomloppet, Cmax: den maximala koncentrationen av läkemedlet i blodomloppet, HbA1c: en form av hemoglobin (som bildas när blodsocker reagerar med hemoglobin). Speglar medelvärdet på blodsockret senaste 2-3 månaderna, kallas även 'långtidsblodsockervärde' och används ofta för att följa hur väl en behandling fungerar vid diabetes., Incidens: antal nya fall under en specifik tidsperiod, Nadir: Lägsta värde av blodkroppar

Författare årtal	Studiedesign	Indikation, behandling	Studiepopulation	Metod/statistik	Antal switch (n)	Resultat	Kommentar granskare effekt /säkerhet
<p>efter kemoterapi, Non-inferioritygräns: gräns för hur mycket sämre effekt som kan accepteras innan det testade läkemedlet ej längre bedöms kliniskt likvärdigt med referensläkemedlet, PASI: "Psoriasis Area and Severity Index", ett mått för att bedöma utbredning och svårighetsgraden av psoriasis, PK: farmakokinetik,</p>							

Tabell B: Översikt över de observationella studier som ingår i litteraturgranskning

Författare årtal	Studiedesign	Indikation, behandling	Studiepopulation	Metod/statistik	Antal switch (n)	Resultat	Kommentar granskare effekt /säkerhet
Bouhnik, 2023(8)	Multicenter kohortstudie	IBD, infliximab	569 patienter med Morbus Crohn (CD) och 168 patienter med ulcerös kolit (UC) med start med biosimilar (n=55) eller efter tidigare behandling med referensläkemedel eller annan biosimilar	Deskriptivt och överlevnadsanalys (Kaplan-Meier) Primärt utfall: andel som stod kvar på behandling 12 månader efter behandlingsstart/byte. Sekundära utfall: dosering, sjukdomsstatus, immunogenicitet och säkerhetsmönster efter 12 månader	Ingen switch n=55 Enkel switch n=358+156 Dubbel switch n=65	Andel som stod kvar på behandling vid 12 månader -ingen switch CD: 89 % UC: 78,5 % -enkel switch referensläkemedel till biosimilar: CD: 94 % UC: 92,8 % -enkel switch biosimilar till biosimilar CD: 91,6 % UC: 94,2 % -dubbel switch CD 100 %, UC 100 % Ingen immunogenicitet och inga säkerhetssignaler observerades. Andel patienter i klinisk remission och andel med ADA efter switch rapporterad men ej uppdelat på antal switch.	Ingen signal om skillnad i läkemedelsöverlevnad, klinisk effekt eller säkerhet (inklusive immunogenicitet) med enkel-, eller dubbel switch. Relativt få patienter som genomgick dubbel switch.
Gros, 2023 (9)	Prospektiv kohortstudie	IBD, infliximab	297 patienter på biosimilar med switch mellan referensläkemedel och en eller flera biosimilarer	Deskriptivt och överlevnadsanalys (Kaplan-Meier). Totalt 7.5 månaders uppföljningstid. Virtuell utvärdering via protokoll-driven insamling av andel patienter som stod kvar på behandling, klinisk och labmässig sjukdomsaktivitet samt ADA	Enkel switch n=92 Dubbel switch n=138 Trippel switch n=67	Andel patienter som stod kvar på behandling efter 7.5 månader 90,6 %: 82,6 % efter enkel switch, 92,8 % efter dubbel switch och 97 % efter trippel switch. Skillnad i klinisk sjukdomsaktivitet; p = 0,77, labmässig inflammation CRP ≤5 milligram/milliliter; p = 0,75, och FC <250 mikrogram/gram; p = 0,63. Klinisk remission oavsett antal switch jämförbar vid baslinjen, vecka 12 och vecka 24.	Inga signaler om skillnad klinisk effekt eller säkerhet (inklusive immunogenicitet) med enkel, dubbel, eller trippel switch.

Författare årtal	Studiedesign	Indikation, behandling	Studiepopulation	Metod/statistik	Antal switch (n)	Resultat	Kommentar granskare effekt /säkerhet
						Nyttillkomna ADA hos 7,1 % utan skillnad mellan enkel, dubbel, eller trippel switch, p = 0.09.	
Hanzel, 2022(10)	Prospektiv multicenter kohortstudie	IBD, infliximab	176 patienter med switch från referensläkemedel till en och sedan ytterligare en biosimilar	Deskriptivt och överlevnadsanalys (Kaplan-Meier) Utvärdering efter 4 och 12 månader efter senaste byte avseende andel patienter som stod kvar på behandling, hade klinisk remission samt labmässig inflammation	Enkel switch n=107 Dubbel switch n=69	Andel patienter som stod kvar på behandling 12 månader efter senaste switch: 85 % (dubbel switch, grupp 1), 87 % (grupp 2) respektive 70,1 % (grupp 3) med enkel switch Vid 12 månader var 76,9 % av patienterna med dubbel switch (grupp 1), och 65,7 % respektive 76,9 % med enkel switch (grupp 2 och 3) i klinisk remission. Inga signifikanta skillnader avseende graden av klinisk-, eller labmässig inflammation. Infusionsreaktioner (med positiva ADA) hos 3,8 % (3/80) i grupp 2. Inga infusionsreaktioner i grupp 1 eller grupp 3.	Inga signaler om skillnad i klinisk effekt eller säkerhet (inklusive vissa data på immunogenicitet) med enkel- eller dubbel switch. Noterar lika bra eller antydd bättre klinisk effekt med dubbel switch jämfört med enkel switch. Fåtal infusionsreaktioner med positiva ADA. Inga infusionsreaktioner efter dubbel switch observerades.
Burlando, 2022(11)	Retrospektiv multicenterstudie	Hidradenitis Suppurativa (acne inversa), adalimumab	326 patienter: 171 på referensläkemedel, 61 på biosimilar	Överlevnadsanalys (Cox och Poisson regression) med justerat för störfaktorer (dvs. confounding) med propensity score. Riskanalys för icke switch samt för switch (oavsett antal byten). I riskanalysen vid switch utgjorde patient sin egen kontroll innan start av respektive behandling.	Ingen switch n=232 Enkel switch n=66 Dubbel switch n=28	Ikke switchanalys: Ökad risk för effekttapp för biosimilar (n=61) versus referensläkemedel (n=171): HR 3.8 (95- % CI 2.3–6.2) under en uppföljningstid för referensläkemedel på 13 månader och för biosimilar 10 månader I switchanalys (n=94) där varje patient utgjorde sin egen kontroll innan switch observerades förhöjd risk för effekttapp med switch versus icke switch: IRR 2.2 (95 % CI 1.5–3.2)	Signal om minskad chans till förbättrad effekt vid switch versus icke switch. Enbart switch från referensläkemedel till biosimilar studerat, dvs. ej åt andra hållet, Dubbel switch (n=28) ej separat studerat Säkerhet inklusive immunogenicitet/ADA inte undersökt.

Författare årtal	Studiedesign	Indikation, behandling	Studiepopulation	Metod/statistik	Antal switch (n)	Resultat	Kommentar granskare effekt /säkerhet
				Primärt utfallsmått t definierades som frånvaro av förbättrad klinisk effekt baserat på Hurley stadie 1-3.			
Kiltz, 2022(12)	Retrospektiv deskriptiv studie	RA, AxSpA, PsA, etanercept	100 patienter med dubbel switch från referensläkemedel till en och sedan ytterligare en biosimilar	Deskriptivt Sjukdomsaktivitet och fysisk funktionsgrad utvärderades var 12:e vecka utifrån standardiserade frågeformulär under 6 månader.	Dubbel switch n=100	Andel patienter som stod kvar på behandling 6 månader efter dubbel switch: 89 %. Sjukdomsaktivitet och fysisk funktion väsentligen oförändrad hos patienter med RA och axSpA över tid, något mer fluktuerande vid PsA. Ingen relevant förändring i sjukdomsaktivitet och funktionsgrad observerades. Totalt 14 biverkningar hos 8 patienter rapporterades. Inga infusionsreaktioner.	Hög andel som stod kvar på läkemedel efter dubbel switch, Inga signaler om försämring i klinisk effekt över tid. Ingen avvikande säkerhet i studerad population noterades. Immunogenicitet/ADA inte undersökt.
Lontai, 2022(13)	Kohortstudie	IBD, adalimumab	276 patienter på behandling med adalimumab. 102 patienter bytte från biosimilar till biosimilar och 174 patienter bytte från referensläkemedel till biosimilar (enkel switch) 12 av 174 patienter bytte från referensläkemedel till en och sedan till ytterligare en biosimilar (dubbel switch)	Deskriptivt och överlevnadsanalys (Kaplan–Meier) Andel patienter som stod kvar på behandling utvärderades efter 40 veckor (medianvärde) Data avseende klinisk effekt, biomarkörer och biverkningar samlades in vid 4 tidpunkter upp till 24 veckor efter byte.	Enkel switch n=264 Dubbel switch n=12	Ingen signifikant skillnad i andel patienter som stod kvar på läkemedel i respektive grupp efter 40 veckor (p = 0,327) Ingen signifikant skillnad i andel remission eller CRP-nivå vid någon tidpunkt hos patienter med enkel switch. De 12 patienter som genomgick dubbel switch uppvisade inget annat mönster (detaljerade resultat ej presenterade)	Ingen signal om skillnad i effekt med enkel-, eller dubbel switch Inget avvikande mönster för de som genomgick dubbel switch. Fokus i studien var enkel switch. Mycket få patienter (n=12) genomgick dubbel switch. Immunogenicitet/ADA inte undersökt.

Författare årtal	Studiedesign	Indikation, behandling	Studiepopulation	Metod/statistik	Antal switch (n)	Resultat	Kommentar granskare effekt /säkerhet
Mazza, 2022(14)	Multicenter retrospektiv kohortstudie	IBD, infliximab	52 patienter med IBD med dubbel switch från referensläkemedel till en och sedan ytterligare en biosimilar.	Deskriptivt samt överlevnadsanalys (Cox regression) med justering för störfaktorer (confounding) med propensity score avseende en jämförande analys med enkel switch-grupp	Dubbel switch n=52	<p>Andelen patienter som stod kvar på behandling vecka 24 samt vecka 52 efter det andra bytet var 98 % respektive 90 %.</p> <p>Andel patienter i remission efter 24 veckor samt vid sista uppföljning efter andra bytet var 94 % respektive 88 %.</p> <p>Inga skillnader i säkerhets- och effektutfall när man jämförde dubbel switch med en enkel switch grupp (n=66). Inga infusionsreaktioner observerades.</p>	<p>Hög andel patienter som stod kvar på behandling samt ingen minskad effekt över tid efter dubbel switch.</p> <p>Ingen skillnad i klinisk effekt vid jämförande analys mellan dubbel versus enkel switch. Ingen skillnad i säkerhet vid jämförande analys mellan dubbel versus enkel switch.</p> <p>Immunogenicitet/ADA inte undersökt.</p>
Nabi, 2022(15)	Kohortstudie	RA, PsA, AxSpA, infliximab	1605 patienter behandlade med biosimilar med byte till annan biosimilar Totalt 1171 av patienterna hade tidigare inte stått på referensläkemedel (enkel switch) och 434 patienter var tidigare behandlade med referensläkemedel (dubbel switch)	<p>Överlevnadsanalys (Kaplan-Meier och Cox regression) av faktorer som påverkade att sluta med biosimilar efter första respektive andra bytet.</p> <p>Analys av subjektiva och objektiva mått på sjukdomsaktivitet 4 månader innan och efter bytet.</p>	<p>Enkel switch n=1171</p> <p>Dubbel switch n=434</p>	<p>Andel som stod kvar på läkemedel efter 1 år var 83 % vid enkelswitch respektive 92 % vid dubbel switch.</p> <p>Risken (uttryckt som Hazard ratio, HR) för att avbryta behandling vid dubbel switch jämfört med enkel switch:</p> <p>RA: 0,4 (95 % CI 0,2-0,7), PsA: 0,2 (95 % CI 0,1-0,8), AxSpA: 0,6 (95 % CI 0,3-1,2).</p> <p>Lägre sjukdomsaktivitet var associerad med att stå kvar på behandling. Inga skillnader i sjukdomsaktivitet före och efter byte noterades.</p>	<p>Inga signaler om försämrad klinisk effekt utifrån andel patienter som stod kvar på behandling eller utifrån sjukdomsaktivitet efter enkel eller dubbel switch.</p> <p>Tvärtom signal om att sannolikheten var högre att stå kvar på behandling om dubbel switch jämfört med enkel switch med statistiskt signifikanta värden vid RA och PsA men inte vid AxSpA.</p> <p>Säkerhetsmönster inte undersökt.</p>

Författare årtal	Studiedesign	Indikation, behandling	Studiepopulation	Metod/statistik	Antal switch (n)	Resultat	Kommentar granskare effekt /säkerhet
Derikx, 2021(16)	Kohortstudie	IBD, adalimumab	481 patienter med biosimilar: 256 i biosimilar switch-kohort (enkel och dubbel switch). 225 i biosimilar start-kohort (ingen switch)	Deskriptiv analys avseende andel patienter i klinisk remission, labmässig inflammation och ADA nivå 26 samt 52 veckor efter switch.	Ingen switch n=256 Enkel switch n=222 Dubbel switch n=34	Ingen skillnad i klinisk remission (p = 0.53), CRP-värde (p = 0.80) FC (p = 0.40) eller ADA nivå (p = 0.55) vid baslinje, vecka 26 och vecka 52 efter switch. Uppföljningstid för switch-kohort var 13.7 månader (medianvärde) där 70,5 % av patienterna stod kvar på behandling i minst 1 år.	Ingen skillnad i klinisk effekt med enkel eller dubbel switch. Få patienter (n=34 av 481) genomgick dubbel switch. Inga signaler om skillnad avseende säkerhetsmönster. Inga signifikanta skillnader i uppmätta ADA-nivåer före behandling samt efter enkel-, respektive dubbel switch.
Khan, 2021(17)	Retrospektiv kohortstudie	IBD, infliximab	271 patienter i sjukdomsremission med byte från referensläkemedel till biosimilar (enkel switch) eller från referensläkemedel till biosimilar och till ytterligare en biosimilar (dubbel switch).	Logistisk regression med justering för störfaktorer (confounding) avseende klinisk effekt vid dubbel switch versus enkel switch.	Enkel switch n=101 Dubbel switch n=170	Ingen statistiskt signifikant skillnad avseende klinisk effekt vid dubbel switch jämfört med enkel switch, OR 1,33 (95 % CI 0,74–2,41). Totalt 12,9 % samt 17,6 % av patienterna avbröt behandling inom ett år i enkel-, respektive dubbel switchgrupp Hypersensitivitetsreaktioner noterades hos 2 % respektive 3,5 % i respektive switchgrupp.	Ingen signal om sämre effekt vid dubbel switch versus enkel switch. Något fler avbröt behandling och uppvisade hypersensitivitetsreaktion inom ett år vid dubbel switch jämfört med enkel switch. Immunogenicitet/ADA inte undersök
Lovero, 2021(18)	Kohortstudie	IBD, infliximab	36 patienter följdes upp i minst sex månader. Alla patienter bytte från en till en annan biosimilar (enkel switch) 12 av dem (33,3 %) hade redan bytt från referensläkemedel till biosimilar tidigare (dubbel switch)	Logistisk regression samt binomial logistisk regression för att undersöka faktorer associerade med förlust av klinisk effekt. Klinisk aktivitet, CRP, biverkningar och förlust av effekt undersöktes.	Enkel switch n=24 Dubbel switch n=12	Kliniska remission sex månader före och tre månader efter byte till biosimilar var oförändrat hos 58,3 % av patienterna. Inga signifikanta skillnader avseende mild sjukdomsaktivitet (p = 0.68); andel med normal CRP (p = 1) med switch generellt. Data för dubbel switch. presenterades inte separat, Totalt två av 36 patienter (5,5 %) hade någon biverkning och hos	Enkel, respektive dubbel switch var inte associerat med några signifikanta ökade risker för effektförlust. Ingen signal kring ökad risk för säkerhetsutfall med dubbel switch. Immunogenicitet/ADA inte undersökt Mycket få individer i studiepopulation med dubbel switch. Liten studie med låg precision.

Författare årtal	Studiedesign	Indikation, behandling	Studiepopulation	Metod/statistik	Antal switch (n)	Resultat	Kommentar granskare effekt /säkerhet
						11 (30,5 %) noterades någon effektförlust.	
Luber, 2021(19)	Prospektiv kohortstudie	IBD, infliximab	186 patienter med biosimilar med byte till annan biosimilar. 99 av dessa hade tidigare behandlats med referensläkemedel (dubbel switch) och 87 patienter genomgick enkel switch.	CRP, dalnivå av infliximab i serum och kliniska parametrar på sjukdomsaktivitet samlades in vid baslinje, vid infusion infliximab nummer 3 eller 4 samt 1 år efter byte.	Enkel switch n=87 Dubbel switch n=99	Ingen signifikant förändring i CRP, klinisk sjukdomsaktivitet eller mediannivå för dalvärde av infliximab i serum vid någon tidpunkt jämfört med baslinjen. Andel i klinisk remission förändrades inte signifikant vid de tidiga tidpunkterna (92 % versus 91 % vid baslinjen, p = 0,75) eller vid 1 år (95 % versus 91 % vid baslinjen, p = 0,16). Ingen signifikant skillnad i tid till förlust av effekt mellan patienter som genomgick enkel-, eller dubbel switch (p = 0,69). Ingen patient uppvisade mätbara ADA vid ett-årsuppföljningen.	Inga signifikanta skillnader i effekt mellan dubbel och enkel switch Begränsad utvärdering av säkerhetsmönster. Ingen patient hade mätbara ADA vid 1 år.
Macaluso, 2021(20)	Multicenter prospektiv kohortstudie	IBD, infliximab	276 patienter med start biosimilar; 127 (46,0 %) och naiva för infliximab och för anti-TNF tidigare, 65 (23,5%) var infliximab-naiva men hade tidigare behandlats med annan anti-TNF, 17 (6,2 %) bytte från referensläkemedel infliximab till biosimilar och 43 (15,6 %) bytte från en till en annan biosimilar, och 24 (8,7 %) genomgick dubbel switch från referensläkemedel till	Överlevnandsanalys (Cox regression) för att estimeras effekt i relation till ett antal "a priori" variabler. Primärt utfall var allvarliga biverkningar bl a dödsfall och livshotande biverkning. Sekundära utfall innefattade effektmått.	Ingen switch n=192 Enkel switch n=60 Dubbel switch n=24	I hela studiepopulationen noterades 67 allvarliga biverkningar hos 57 patienter (20,7 %; incidens: 36,7 per 100 patientår). Total uppföljningstid var 182,7 patientår. Inga signifikanta skillnader avseende att stå kvar på behandling vecka 48 (proxy för klinisk effekt) över de 5 behandlings-grupperna (p = 0,15).	Inga signifikanta skillnader avseende hur många som stod kvar på behandling i de olika grupperna. Dubbel switch utgjorde en liten andel av studiepopulationen (n=24). Inga signifikanta skillnader i incidens avseende allvarliga biverkningar mellan de olika behandlingsgrupperna Immunogenicitet/ADA inte undersökt

Författare årtal	Studiedesign	Indikation, behandling	Studiepopulation	Metod/statistik	Antal switch (n)	Resultat	Kommentar granskare effekt /säkerhet
			en och sedan till ytterligare en biosimilar.				
Piaserico, 2021(21)	Multicenter prospektiv kohortstudie	Psoriasis, etanercept	76 patienter med måttlig till svår psoriasis och pågående referensläkemedel och i remission sedan minst 12 månader Samtliga erbjöds byte från referensläkemedel till en och sedan ytterligare en biosimilar.	Deskriptivt för analys av klinisk effekt, duration av behandling och biverkningar.	Dubbel switch n=75 En patient avstod switch	12 månader efter andra bytet var kliniska effektmått stabila. Medeldurationen av behandlingen med andra biosimilar var 17,7 månader. Efter andra bytet utvecklade två patienter ett hudskov. Inga behandlingsrelaterade allvarliga biverkningar rapporterades.	Inga signaler om försämrad effekt vid dubbel switch Inga signaler om avvikande säkerhet. Våldigt lite kring säkerhet presenterat Immunogenicitet/ADA inte undersökt.
Ribaldone 2021(22)	Prospektiv observationell studie	Morbus Crohn (CD), adalimumab	61 patienter med CD med switch från en till en annan biosimilar (enkel switch) 43/61 (70,5%) av patienterna hade tidigare även haft referensläkemedel (dubbel switch).	Logistisk regression för att predicera framgång vid switch. I switchanalys utgjorde patient sin egen kontroll innan behandling. Primärt effektmått var: inga kortikosteroider vid 6 månader och fortsatt behandling utan avbrott samt ingen doshöjning av adalimumab.	Enkel switch n=18 Dubbel switch n=43	Andel patienter som stod kvar på biosimilar sex månader efter bytet var 88,5 % (54/61). Totalt 82,0 % (50/61) av patienterna uppnådde primärt effektmått. Sju patienter (11,5 %) upplevde biverkningar, jämfört med en patient (1,6 %) under de 6 månaderna före bytet (p = 0,03).	Enkel-, eller dubbel switch ledde inte till försämrad effekt. Högre andel upplevde biverkningar efter bytet jmf med innan bytet. Skillnaden var statistiskt signifikant (p=0.03). Immunogenicitet/ADA inte undersökt
Trystram, 2021(23)	Prospektiv kohortstudie	IBD, infliximab	158 patienter med byte från en till en annan biosimilar och följdes i 54 veckor. Patienterna delades in i två grupper avseende tidigare behandling med referensläkemedel innan bytet (dubbel switch) eller inte (enkel switch)	Deskriptivt för analys av andel patienter som stod kvar på behandling efter 54 veckor samt avseende klinisk effekt och ADA.	Enkel switch n=43 Dubbel switch n=115	Andel patienter som stod på behandling efter 54 veckor var 94,9 %. Totalt 17(10,8 %) av patienter förlorade klinisk effekt efter switch, inklusive 10 patienter som hanterades genom dosoptimering men fortsatte med samma behandling. Inga förändringar i klinisk aktivitetspoäng, trötthet,	Ingen signal om försämrad effekt vid enkel-, eller dubbel switch. Dock inga jämförande analyser gjorda. Ingen signal på försämrad säkerhet eller immunogenicitet/ADA. Säkerhetsprofilen var i linje med den förväntad vid behandling med infliximab.

Författare årtal	Studiedesign	Indikation, behandling	Studiepopulation	Metod/statistik	Antal switch (n)	Resultat	Kommentar granskare effekt /säkerhet
						labaktivitet och farmakokinetiska parametrar efter bytet. Andel med nytillkommen ADA var 3,9 % i dubbel switch-grupp versus 2,8 % vid enkel switch (p = 0.75).	
Lauret, 2020(24)	Kohortstudie	Inflamatoriska tillstånd, infliximab	<p>Patienter behandlade med referensläkemedel bytte till en biosimilar, n=265, sedan till annan biosimilar, n=140 (kohort 1) samt bio-naiva patienter med start biosimilar n=44 med byte till biosimilar n=29 (kohort 2)</p> <p>I studien utfördes även en metaanalys, som integrerade studieresultat från 16 studier avseende immunogenicitet med enkel switch. Denna diskuteras ej ytterligare i denna litteraturgranskning.</p>	Deskriptivt och överlevnadsanalys (Kaplan-Meier) avseende säkerhetsmönster och ADA.	<p>Enkel switch n=265+44</p> <p>Dubbel switch n=140</p>	<p>Kohort 1: Bland de 235 ADA negativa patienterna vid baslinjen utvecklade 20 patienter (8,5 %) ADA under en 3 årig uppföljningsperiod.</p> <p>Kohort 2: Totalt 11 patienter (25 %) utvecklade ADA inom 3 år.</p> <p>Risken för att behandlingen avbryts var signifikant högre hos patienter med positiv ADA i båda kohorterna.</p>	<p>Klinisk effekt ej undersökt</p> <p>Ingen skillnad i ADA utveckling oavsett antal switch.</p> <p>Att positiv ADA korrelerar med sämre behandlingseffekt och/eller ett sämre säkerhetsmönster är förväntat.</p>
Ilias, 2019(25)	Prospektiv kohortstudie	IBD, infliximab	<p>174 patienter behandlade med en biosimilar med byte till referensläkemedel (enkel switch)</p> <p>14/174 (8 %) hade tidigare stått referensläkemedel innan biosimilar (dubbel switch)</p>	Deskriptivt Data kring klinisk remission och labmässig information (serologiska dalvärden för infliximab samt ADA nivåer) samlades in vid baslinje (tidpunkten för bytet) och efter 16 respektive 24 veckor.	<p>Enkel switch n=160</p> <p>Dubbel switch n=14</p>	<p>Inga signifikanta skillnader i andelen patienter i klinisk remission 8 veckor innan bytet, vid baslinjen, vecka 16 eller vid vecka 24. Dalnivåer i serum av infliximab vid baslinjen vid vecka 16 utan signifikanta skillnader (p = 0,71)</p> <p>Ingen skillnad i förekomst ADA vid baslinje (16,2 %) jämfört</p>	<p>Ingen skillnad i effekt innan och efter switch</p> <p>Få patienter (14/174) med dubbel switch.</p> <p>Inga signifikanta skillnader avseende dalvärden av infliximab eller ADA förelåg innan jämfört med efter switch.</p> <p>Inga nya säkerhetssignaler observerades.</p>

Författare årtal	Studiedesign	Indikation, behandling	Studiepopulation	Metod/statistik	Antal switch (n)	Resultat	Kommentar granskare effekt /säkerhet
						med vecka 16 (16,9 %), p = 0,87.	
<p>Förkortningar och termer som används i tabellen: IBD: inflammatorisk tarmsjukdom, RA: reumatoid artrit (ledgångsreumatism), PsA: psoriasisartrit, AS: ankyloserande spondylit och AxSpA: axial spondylartrit dvs. ryggreumatism FC: fekal kalprotektin (markör för sjukdomsaktivitet vid IBD), CD: Crohn's sjukdom, UC : ulcerös colit ADA: "Antidrug Antibodies" CRP: C-reaktivt protein (markör för labmässig inflammation) HR: Hazard ratio med 95 % konfidensintervall (CI), OR; Odds ratio med 95 % CI, IQR: interkvartilintervall: Såväl HR som OR approximerar den relativa risken i en jämförande riskanalys. Värden som inte innehåller 1 i konfidensintervallet bedöms som en statistisk signifikant skillnad. p = p-värde dvs. probability (sannolikhet) Ett p-värde beräknas i en statistisk analys av sannolikheten för att ett resultat skulle bero på tillfälligheter. Ett p-värde som är mindre än 0,05 innebär en ganska liten risk att resultatet (t.ex. skillnaden mellan två grupper) bara beror på slumpen, dvs. anses vara statistiskt signifikant. Hurley stages: Validerad stadiindelning avseende allvarlighetsgrad av Hidradenitis Suppurativa (acne inversa) där 1 är den mildaste och 3 den mest utbredda formen.</p>							

Referenser avsnitt 6. Litteratursammanställning – switch i denna delrapport

1. Blackwell K, Gascon P, Krendyukov A, Gattu S, Li Y, Harbeck N. Safety and efficacy of alternating treatment with EP2006, a filgrastim biosimilar, and reference filgrastim: A phase III, randomised, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2018;29(1):244-9.
2. Blauvelt A, Lacour JP, Fowler JF, Jr., Weinberg JM, Gospodinov D, Schuck E, et al. Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *Br J Dermatol*. 2018;179(3):623-31.
3. Blevins TC, Barve A, Raiter Y, Aubonnet P, Athalye S, Sun B, et al. Efficacy and safety of MYL-1501D versus insulin glargine in people with type 1 diabetes mellitus: Results of the INSTRIDE 3 phase 3 switch study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020;22(3):365-72.
4. Feldman SR, Reznichenko N, Pulka G, Kingo K, George Galdava, Berti F, et al. Efficacy, Safety and Immunogenicity of AVT02 Versus Originator Adalimumab in Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis: A Multicentre, Double-Blind, Randomised, Parallel Group, Active Control, Phase III Study. *BioDrugs*. 2021;35(6):735-48.
5. Genovese MC, Kellner H, Arai Y, Muniz R, Alten R. Long-term safety, immunogenicity and efficacy comparing FKB327 with the adalimumab reference product in patients with active rheumatoid arthritis: Data from randomised double-blind and open-label extension studies. *RMD Open*. 2020;6(1).
6. Gerdes S, Thaçi D, Griffiths CEM, Arenberger P, Poetzl J, Wuerth G, et al. Multiple switches between GP2015, an etanercept biosimilar, with originator product do not impact efficacy, safety and immunogenicity in patients with chronic plaque-type psoriasis: 30-week results from the phase 3, confirmatory EGALITY study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018;32(3):420-7.
7. Menter A, Cohen S, Kay J, Strand V, Gottlieb A, Hanauer S, et al. Switching Between Adalimumab Reference Product and BI 695501 in Patients with Chronic Plaque Psoriasis (VOLTAIRE-X): A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2022;23(5):719-28.

8. Bouhnik Y, Fautrel B, Beaugerie L, Pelletier AL, Martinez-Vinson C, Freudensprung U, et al. PERFUSE: a French non-interventional study of patients with inflammatory bowel disease receiving infliximab biosimilar SB2: a 12-month analysis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2023;16:17562848221145654.
9. Gros B, Plevris N, Constantine-Cooke N, Lyons M, O'Hare C, Noble C, et al. Multiple infliximab biosimilar switches appear to be safe and effective in a real-world inflammatory bowel disease cohort. *United European Gastroenterology Journal*. 2023;11(2):179-88.
10. Hanzel J, Jansen JM, Ter Steege RWF, Gecse KB, D'Haens GR. Multiple Switches From the Originator Infliximab to Biosimilars Is Effective and Safe in Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2022;28(4):495-501.
11. Burlando M, Fabbrocini G, Marasca C, Dapavo P, Chiricozzi A, Malvaso D, et al. Adalimumab Originator vs. Biosimilar in Hidradenitis Suppurativa: A Multicentric Retrospective Study. *Biomedicines*. 2022;10(10).
12. Kiltz U, Tsiami S, Baraliakos X, Andreica I, Kiefer D, Braun J. Effectiveness and safety of a biosimilar-to-biosimilar switch of the TNF inhibitor etanercept in patients with chronic inflammatory rheumatic diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720x221119593.
13. Lontai L, Gonczi L, Balogh F, Komlodi N, Resal T, Farkas K, et al. Non-medical switch from the originator to biosimilar and between biosimilars of adalimumab in inflammatory bowel disease – a prospective, multicentre study. *Digestive and Liver Disease*. 2022;54(12):1639-45.
14. Mazza S, Piazza O, Sed N, Conforti FS, Fasci A, Rimondi A, Marinoni B, et al. Safety and clinical efficacy of the double switch from originator infliximab to biosimilars CT-P13 and SB2 in patients with inflammatory bowel diseases (SCESICS): A multicenter cohort study. *Clinical and Translational Science*. 2022;15(1):172-81.
15. Nabi H, Hendricks O, Jensen DV, Loft AG, Pedersen JK, Just SA, et al. Infliximab biosimilar-to-biosimilar switching in patients with inflammatory rheumatic disease: Clinical outcomes in real-world patients from the DANBIO registry. *RMD Open*. 2022;8(2).
16. Derikx L, Dolby HW, Plevris N, Lucaciu L, Rees CS, Lyons M, et al. Effectiveness and Safety of Adalimumab Biosimilar SB5 in Inflammatory Bowel Disease: Outcomes in Originator to SB5 Switch, Double Biosimilar Switch and Bio-Naïve SB5 Observational Cohorts. *J Crohns Colitis*. 2021;15(12):2011-21.
17. Khan N, Patel D, Pernes T, Patel M, Trivedi C, Medvedeva E, et al. The efficacy and safety of switching from originator infliximab to single or double switch biosimilar among a nationwide cohort of inflammatory bowel disease patients. *Crohn's and Colitis 360*. 2021;3(2).
18. Lovero R, Losurdo G, La Fortezza RF, Terracciano F, Biscaglia G, Martino G, et al. Safety and efficacy of switching from infliximab biosimilar CT-P13 to infliximab biosimilar SB2 in patients with inflammatory bowel disease. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2021;32(2):201-7.
19. Luber RP, O'Neill R, Singh S, Sharma E, Cunningham G, Honap S, et al. An observational study of switching infliximab biosimilar: no adverse impact on inflammatory bowel disease control or drug levels with first or second switch. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2021;54(5):678-88.
20. MacAluso FS, Fries W, Viola A, Centritto A, Cappello M, Giuffrida E, et al. The SPOSIB SB2 Sicilian Cohort: Safety and Effectiveness of Infliximab Biosimilar SB2 in Inflammatory Bowel Diseases, including Multiple Switches. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2021;27(2):182-9.
21. Piaserico S, Conti A, Messina F, Meneguzzo A, Odorici G, Bellinato F, et al. Cross-Switch from Etanercept Originator to Biosimilar SB4 and to GP2015 in Patients with Chronic Plaque Psoriasis. *BioDrugs*. 2021;35(4):469-71.
22. Ribaldone DG, Tribocco E, Rosso C, Armandi A, Vernerio M, Bugianesi E, et al. Switching from biosimilar to biosimilar adalimumab, including multiple switching, in crohn's disease: A prospective study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(15).
23. Trystram N, Abitbol V, Tannoury J, Lecomte M, Assaraf J, Malamut G, et al. Outcomes after double switching from originator Infliximab to biosimilar CT-P13 and biosimilar SB2 in patients with inflammatory bowel disease: a 12-month prospective cohort study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2021;53(8):887-99.

24. Lauret A, Moltó A, Abitbol V, Gutermann L, Conort O, Chast F, et al. Effects of successive switches to different biosimilars infliximab on immunogenicity in chronic inflammatory diseases in daily clinical practice. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2020;50(6):1449-56.
25. Ilias A, Szanto K, Gonczi L, Kurti Z, Golovics PA, Farkas K, et al. Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases Switched From Maintenance Therapy With a Biosimilar to Remicade. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(12):2506-13.e2.

Adress: Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala
Besöksadress: Dag Hammarskjölds väg 42
Telefon: 018-17 46 00 Fax: 018-54 58 66
E-post: registrator@lakemedelsverket.se
www.lakemedelsverket.se