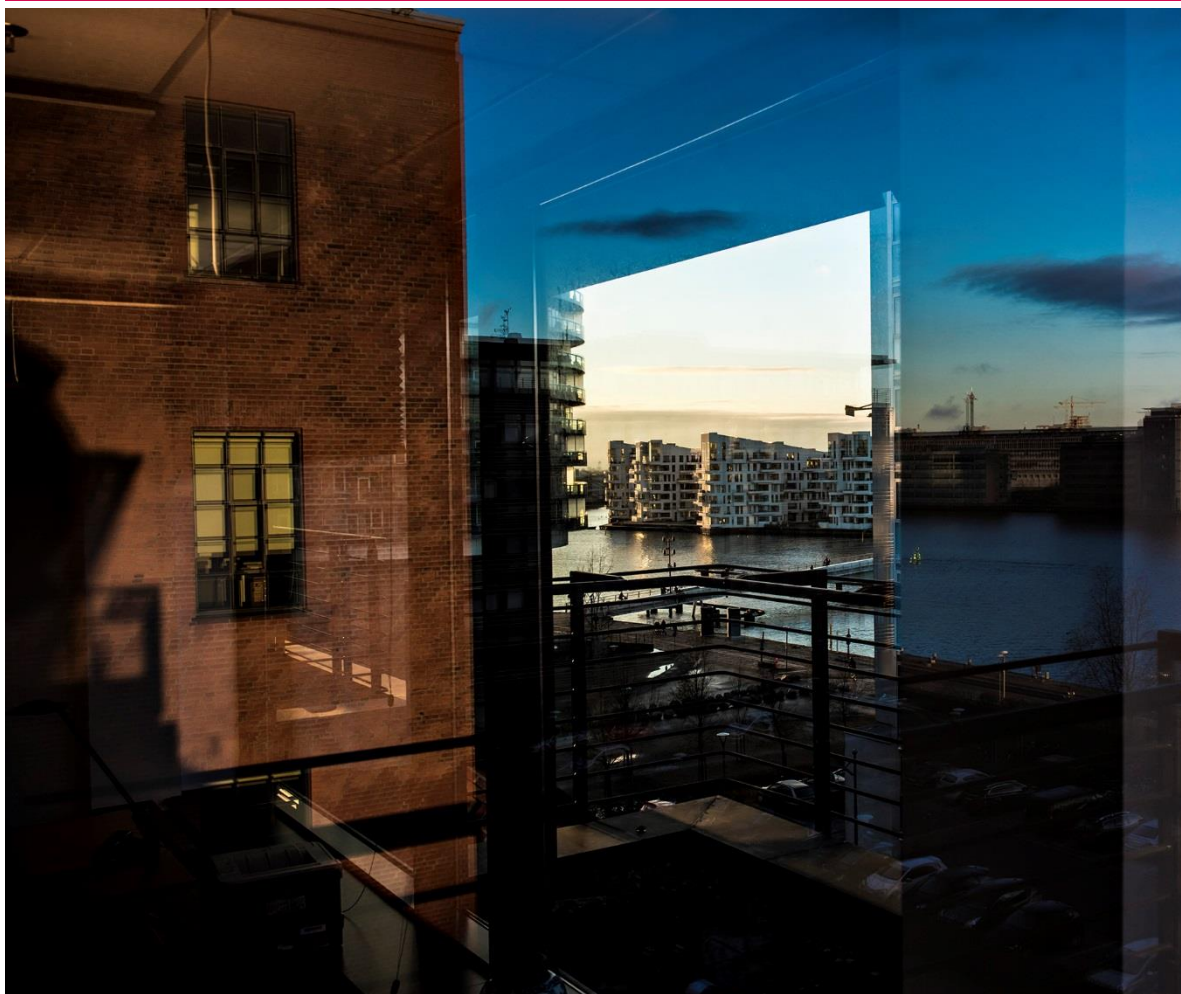




Bivirkningsindberetninger om og forbrug af udvalgte biologiske lægemidler

Handlingsplanen om bedre overvågning af biologiske lægemidler 2015-2016



© Lægemiddelstyrelsen, 2017

Du kan frit referere teksten i publikationen, hvis du tydeligt gør opmærksom på, at teksten kommer fra Lægemiddelstyrelsen.

Det er ikke tilladt at genbruge billeder fra publikationen.

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
lmst.dk

Emneord

Biologiske lægemidler, biosimilære lægemidler, infliximab, etanercept Dansk

Version

1.0

Versionsdato

Marts 2017

Udgivet af

Lægemiddelstyrelsen 29.03.2017

ISBN Elektronisk 978-87-92390-17-2

Indhold

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1 | Indledning | 5 |
| 2 | Resumé og konklusion | 8 |
| 3 | Viden om bivirkninger | 9 |
| | 3.1 Litteraturgennemgang | 9 |
| | 3.1.1 Enbrel (etanercept) og Benepali (etanercept) | 10 |
| | 3.1.1.1 Moderat – svær rheumatoid arthritis | 10 |
| | 3.1.2 Eprex (epoetin α) og Retacrit (epoetin ζ) | 10 |
| | 3.1.2.1 Nefrogen anæmi hos kroniske nyrepatienter | 10 |
| | 3.1.3 Gonal-f (follitropin α) og Bemfola (follitropin α) | 11 |
| | 3.1.3.1 "Assisted Reproduction Techniques" hos kvinder | 11 |
| | 3.1.4 Geonotropin (somatropin) og Omnitrope (somatropin) | 11 |
| | 3.1.4.1 Børn med væksthormon-mangel | 11 |
| | 3.1.5 Neupogen (filgrastim), Nivestim (filgrastim) og Zarzio (filgrastim) | 12 |
| | 3.1.5.1 Brystcancer stadium I, II og III | 12 |
| | 3.1.5.2 Multipelt myelom, non-Hodkin's lymfom, Hodkin's lymfom mv. | 13 |
| | 3.1.6 Remicade (influximab), Remsima (influximab) og Inflectra (influximab) | 13 |
| | 3.1.6.1 Reumatoid arthritis | 13 |
| | 3.1.6.2 Ankyloserende spondylitis | 14 |
| | 3.1.6.3 Inflammatorisk tarmsygdom | 14 |
| | 3.2 Konklusioner af litteraturgennemgang | 15 |
| 4 | Bivirkningsindberetninger | 16 |
| | 4.1 Evolocumab | 18 |
| | 4.2 Secukinumab | 18 |
| | 4.3 Follitropin alfa | 18 |
| | 4.4 Filgrastim | 18 |
| | 4.5 Somatropin | 19 |
| | 4.6 Influximab | 19 |
| | 4.6.1 Skift i behandlingen fra Remicade til Remsima | 20 |
| | 4.7 Etanercept | 21 |
| | 4.7.1 Skift i behandlingen fra Enbrel til Benepali | 22 |
| 5 | Utilsigtede hændelser | 23 |
| 6 | Batchnumre | 23 |
| 7 | Forbrug | 26 |
| | 7.1 Forbrug af lægemidler med influximab | 28 |
| | 7.2 Forbrug af lægemidler med etanercept | 29 |
| | 7.3 Skift fra referencelægemiddel til biosimilært lægemiddel i EU | 29 |
| 8 | Konklusion | 31 |
| 9 | Bilag I: Indberettede bivirkninger fordelt på lægemidler og organklasser | 32 |
| 10 | Bilag II: Forklaring af studiedesign, der er nævnt i litteraturgennemgangen | 38 |

1

Indledning

Lægemiddelstyrelsen har som led i handlingsplanen om bedre overvågning af biologiske lægemidler¹ haft særlig fokus på bivirkninger ved brug af biologiske lægemidler, herunder på formodede bivirkninger ved skift mellem biologiske og biosimilære lægemidler. Det vil også fremadrettet være et fokusområde for Lægemiddelstyrelsen.

Lægemiddelstyrelsen har i forbindelse med handlingsplanen kvartalsvis analyseret bivirkningsindberetninger om formodede bivirkninger ved udvalgte biologiske lægemidler med særlig fokus på indberettede formodede bivirkninger i forbindelse med skift fra referencelægemidlet til det biosimilære lægemiddel. De udvalgte biologiske lægemidler fremgår af listen nedenfor.

Denne publikation indgår som en del af afrapporteringen om handlingsplanen. Relevant videnskabelig litteratur for de udvalgte biologiske lægemidler (referencelægemidler og biosimilære lægemidler) på listen er gennemgået med henblik på at vurdere, om der er forskel i forhold til bivirkningsprofilen for disse lægemidler. Betegnelserne "referencelægemiddel" og "originalt lægemiddel" anvendes som synonyme i rapporten. Derudover er bivirkningsindberetninger om udvalgte biologiske lægemidler ligeledes analyseret.

En del af bivirkningsindberetningerne og forbrugsdata er tidligere offentliggjort i publikationen Nyt Om Bivirkninger (Nyt Om Bivirkninger februar 2016, Nyt om bivirkninger juni 2016, Nyt Om Bivirkninger august 2016 og Nyt Om Bivirkninger november 2016).

Udvælgelse af lægemidler

Lægemiddelstyrelsen valgte at fokusere på nye biologiske lægemidler og biologiske lægemidler, hvor der findes både referencelægemidler og biosimilære lægemidler. Undtaget var de biologiske lægemidler, der kun er godkendt til behandling af en kræftsygdom og vacciner, hvor der ikke er markedsførte biosimilære lægemidler.

Listen over udvalgte biologiske lægemidler har været dynamisk, og nye biologiske lægemidler er i perioden 3. september 2015 til 31. december 2016 inkluderet efterhånden, som de blev markedsført. Når nye biosimilære lægemidler blev markedsført, blev lægemidlerne og deres referencelægemidler tilføjet på listen.

Nedenfor fremgår listen per 01.03 2016. Sammenhæng mellem lægemidlerne, indholdsstoffer, reference/biosimilære lægemidler samt markedsføringsdato er vist.

| Lægemiddel | Indholdsstof | Referencelægemiddel / biosimilær lægemiddel | Markedsføringsdato |
|------------|-------------------|---|--------------------|
| Elocta | Efmoroctocog alfa | Ingen | 04-01-2016 |

¹ Handlingsplan om bedre overvågning af biologiske lægemidler, biosimilære lægemidler og vacciner 2015-2016.

| | | | |
|------------------------|------------------|--|------------|
| Praluent | Alirocumab | Ingen | 26-10-2015 |
| Repatha | Evolocumab | Ingen | 31-08-2015 |
| Nucala | Mepolizumab | Ingen | 04-01-2016 |
| Cosentyx | Secukinumab | Ingen | 30-03-2015 |
| Praxbind | Idarucizumab | Ingen | 21-12-2015 |
| Eporex | Erythropoietin | Referencelægemiddel til Retacrit | 01-01-1991 |
| Retacrit | Erythropoietin | Biosimilær til Eprex | 11-01-2010 |
| Gonal-f | Follitropin alfa | Referencelægemiddel til Bemfola | 12-04-2004 |
| Bemfola | Follitropin alfa | Biosimilær til Gonal-f | 09-06-2014 |
| Genotropin | Somatropin | Referencelægemiddel til Omnitrope | 26-03-1990 |
| Omnitrope ² | Somatropin | Biosimilær til Genotropin | 05-11-2007 |
| Neupogen | Filgrastim | Referencelægemiddel til Nivestim og Zarzio | 22-04-1991 |
| Nivestim | Filgrastim | Biosimilær til Neupogen | 05-09-2011 |
| Zarzio | Filgrastim | Biosimilær til Neupogen | 11-07-2011 |
| Enbrel | Etanercept | Referencelægemiddel til Benepali | 21-07-2003 |
| Benepali | Etanercept | Biosimilær til Enbrel | 29-02-2016 |
| Remicade | Infliximab | Referencelægemiddel til Inflectra og Remsima | 22-09-1999 |
| Inflectra | Infliximab | Biosimilær til Remicade | 16-02-2015 |
| Remsima | Infliximab | Biosimilær til Remicade | 02-03-2015 |

Tabel 1: De udvalgte biologiske lægemidler der har været særlig fokus på i handleplanen om biologiske lægemidler.

² Første biosimilære lægemiddel på markedet.

For lægemidlerne på listen er der skærpet indberetningspligt, og læger, tandlæger og jordemødre skal dermed indberette alle formodede bivirkninger (bortset fra formodede bivirkninger som følge af medicineringsfejl) til Lægemiddelstyrelsen.

2

Resumé og konklusion

Gennemgangen af den eksisterende litteratur tyder generelt på, at der er sammenlignelige bivirkningsprofiler ved anvendelse af de originale biologiske lægemidler (referencelægemidlerne) og de biosimilære lægemidler. Der er ikke opdaget nye, tidligere ubeskrevne bivirkninger. Ved behandling med biosimilære lægemidler kan man således forvente de samme bivirkninger, som man allerede kender fra referencelægemidlet. Studierne er dog som oftest udført med bivirkninger som sekundære endepunkter. Beregningerne i disse studier er ikke foretaget med henblik på dokumentation af statistiske forskelle på typerne og hyppigheden af bivirkninger. Konklusionen vedrørende bivirkningsprofilerne skal ses i dette lys.

I perioden september 2015 til december 2016 er der modtaget i alt 294 indberetninger om formodede bivirkninger vedrørende de udvalgte biologiske/biosimilære lægemidler på listen. Langt de fleste indberetninger vedrører et biologisk lægemiddel med et aktivt indholdsstof, hvor der er markedsført både et referencelægemiddel og et biosimilært lægemiddel. Det er navnlig indberetninger om lægemidler, der indeholder infliximab eller etanercept. Gennemgangen af de modtagne bivirkningsindberetninger tyder ikke på, at det biosimilære lægemiddels bivirkningsprofil adskiller sig fra referencelægemidlets bivirkningsprofil. Der er dog forskelle i bivirkningsfrekvenserne inden for de forskellige organklasser, hvilket bl.a. kan skyldes, at de patienter for hvem, der er indberettet bivirkninger om referencelægemidlet, har været i behandling længere tid end de patienter for hvem, der er indberettet bivirkninger om det biosimilære lægemiddel. For både referencelægemidlerne og de biosimilære lægemidler er det hovedsagelig kendte bivirkninger, der er indberettet til Lægemiddelstyrelsen.

Lægemiddelstyrelsen har ikke identificeret signaler om sikkerhedsproblemer ved biologiske eller biosimilære lægemidler, herunder ved skift mellem biologiske og biosimilære lægemidler, i forbindelse med litteraturgennemgangen eller ved gennemgangen af de modtagne bivirkningsindberetninger.

Der er ikke observeret en sammenhæng mellem batchnumre og indberettede formodede bivirkninger. Lægemiddelstyrelsen har modtaget oplysninger om batchnummer i under halvdelen af sagerne om bivirkningsindberetninger vedrørende lægemidlerne på listen. Der henvises til afsnit 6 om batchnummer.

I perioden september 2015 – december 2016 er til Dansk Patientsikkerhedsdatabase (DPSD) rapporteret 4 utilsigtede hændelser om biologiske / biosimilære lægemidler, som det er vurderet, er relateret til Lægemiddelstyrelsens område. DPSD drives og supporteres af Styrelsen for Patientsikkerhed.

Forbruget af lægemidler med infliximab eller etanercept for perioden september 2015 til december 2016 er analyseret. Remsima blev markedsført i marts 2015. Forbrugsdata viser, at regionerne har fulgt RADS' (Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin³) anbefalinger om at skifte fra Remicade til Remsima. Benepali blev markedsført i februar 2016, og data viser, at regionerne har igangsat skifte fra Enbrel til Benepali. Internationale data viser, at Danmark er

³ Medicinrådet pr. 1. januar 2017.

det land, der hurtigst efter markedsføringen af biosimilære lægemidler med infliximab og etanercept er skiftet fra behandling med referencelægemidlerne til de biosimilære lægemidler.

3

Viden om bivirkninger

Biosimilære lægemidler har været igennem omfattende udviklingsprogrammer, der har dokumenteret sammenlignelig effekt og sikkerhed med de originale biologiske lægemidler (referencelægemidlet). De såkaldte type-B bivirkninger⁴ optræder sjældent. Der vil blandt andet derfor altid være størst viden om bivirkninger til medicin, der har været markedsført gennem længere tid, og hvor der er genereret viden fra mange års behandling af patienter i klinisk praksis. Biosimilære lægemidler, der ligner, men ikke er identiske med de komplekse originale biologiske lægemidler, kan vise sig at have en bedre eller dårligere bivirkningsprofil efterhånden som den kliniske erfaring med dem øges.

En vigtig klinisk problemstilling er antistof-udvikling mod lægemidlet. Antistofferne kan være uden observerbar effekt, udløse en hypersensitivetsreaktion eller neutralisere (inaktivere) lægemidlet. Det er blandt andet vigtigt at afklare, om lægemiddel-antistoffer kan kryds reagere med originale og biosimilære biologiske lægemidler. Ofte er der i publikationer anført, at der er udviklet antistoffer, men ikke hvilke type antistoffer.

Et andet vigtigt fokusområde er sikkerheden i forbindelse med skift fra et originalt biologisk lægemiddel (referencelægemiddel) til et tilsvarende biosimilært lægemiddel.

3.1 Litteraturgennemgang

I det følgende gennemgås litteratur fundet ved søgning på PubMed i oktober/november 2016. der er søgt på samtlige lægemidler fra tabel 1, dvs. de udvalgte biologiske lægemidler, der har været særlig fokus på i handleplanen, og som er markedsført i Danmark. Der er medtaget kliniske studier, som er publicerede på engelsk, og som sammenligner behandling med referencelægemidlet og det biosimilære lægemiddel. Desuden er der medtaget enkelte ukontrollerede studier, hvor kontrollerede studier mangler samt studier af laboratoriedata til belysning af antistof problematikken. Relevante artikler er medtaget uanset publiceringstidspunkt. Der er udelukkende fokuseret på bivirkninger, og specielt udvikling af neutraliserende antistoffer mod lægemidlerne samt sikkerhedsmæssige problemer i forbindelse med præparatskift fra de originale biologiske lægemidler til de biosimilære præparater.

De udvalgte studier er typisk udført med henblik på at dokumentere ligeværdig eller bedre effekt af forsøgslægemidlerne, det såkaldte primære endepunkt. Patientgrupperne er i disse studier for små til at dokumentere statistisk signifikante forskelle på bivirkningshyppighederne

⁴ Type B-bivirkninger har typisk ikke relation til lægemidlets farmakologiske egenskaber, men skyldes andre reaktioner, fx allergiske manifestationer. De er oftest uforudsigelige og optræder kun hos særligt disponerede individer. Eksempler på type B-bivirkninger er Quinckes ødem, urticaria, agranulocytose og Stevens-Johnsons syndrom

(såkaldte sekundære endepunkter) ved de forskellige behandlinger, da mange bivirkninger optræder relativt sjældent i forhold til den ønskede effekt. Andre studier undlader at sammenligne den undersøgte behandling med en anden behandling. I disse studier indgår ikke en kontrolgruppe. I studierne, som indgår i gennemgangen, er bivirkningsfrekvenserne angiveligt oftest ikke statistisk forskellige, men statistiske beregninger er ikke angivet.

Litteraturgennemgangen er inddelt efter lægemidler og inden for det enkelte lægemiddel efter den sygdom, som behandles. For information om studiedesign se bilag II.

3.1.1 Enbrel (etanercept) og Benepali (etanercept)

3.1.1.1 Moderat – svær rheumatoid arthritis

I et fase-III-studie blev behandling med Benepali sammenlignet med behandling med Enbrel. Det randomiserede, dobbeltblindet, parallelgruppe, multicenter studie forløb over 24 uger. Voksne patienter med svær til moderat reumatoid arthritis, som var i behandling med methotrexat, blev randomiseret til en ugentlig dosis på 50 mg af enten Enbrel (n=297) eller Benepali (n=299). Lægemidlerne blev injiceret subkutant. Sikkerhed (safety) var sekundært endepunkt. 14 patienter i Enbrel gruppen og 8 patienter i Benepali gruppen udgik af studiet inden 24 uger på grund af bivirkninger. De hyppigste bivirkninger i Benepali gruppen var øvre luftvejsinfektioner (7,0%) og forøget serumniveau af alaninaminotransferase (5,0%). De hyppigste bivirkninger i Enbrel gruppen var rødme på injektionsstedet (11,1%), øvre luftvejsinfektioner (5,1%) og nasopharyngitis (5,1%). Andelen af patienter, der oplevede alvorlige bivirkninger var ens i de to grupper. De hyppigste alvorlige bivirkninger var alvorlige infektioner, 0,3% i Benepali gruppen og 1,3% i Enbrel gruppen samt malignitet, 1,0% i Benepali gruppen (basalcelle carcinom, bryst cancer og metastaserende lunge cancer) og 0,3 % i Enbrel gruppen (invasivt ductalt bryst carcinom) (1). Der er i artiklen ikke nævnt noget om signifikante forskelle.

I den såkaldte "European Public Assessment Report" (EPAR) er 17 tilfælde af akut behandlingskrævende bivirkninger af typen hepatobiliære lidelser i Benepali gruppen mod 0 i Enbrel gruppen anført (2,3). Disse tilfælde er ikke oplyst i artiklen af Emery P (1), og Scheinberg M (2) har ønsket forklaring herom. Det fremgår dog af EPAR'en, at forskellene skyldes, at patienterne i Benepali gruppen havde flere risikofaktorer for galdelidelser end patienterne i Enbrel gruppen, og det konkluderes, at bivirkningerne ikke skyldes lægemidlet.

Incidensen af antistof-udvikling i fase III studiet var signifikant højest i Enbrel gruppen (13,1% versus 0,7%). Kun en af alle patienterne (en patient i Enbrel gruppen), som udviklede antistoffer, udviklede neutraliserende antistoffer mod etanercept. De fleste antistoffer udvikledes i forsøgets begyndelse og forsvandt efter uge 12 (1). Det europæiske lægemiddelagentur, EMA har konkluderet, at confoundere kan forklare forskellen.

Der er ikke fundet nogen publikationer om formodede bivirkninger opstået i forbindelse skift mellem originalt og biosimilært lægemiddel.

3.1.2 Eprex (epoetin α) og Retacrit (epoetin ζ)

3.1.2.1 Nefrogen anæmi hos kroniske nyrepatienter

I et randomiseret, dobbeltblindet studie, der sammenlignede epoetin α og epoetin ζ behandling til 313 dialysepatienter med kronisk nedsat nyrefunktion stadium 5, påviste man ingen

statistisk signifikant forskel på bivirkninger. Infektioner/ infestationer var de hyppigst forekommende bivirkninger (henholdsvis 23,6% og 26,6%). 9 patienter døde i forbindelse med studiet, men dødsfaldene blev vurderet til ikke at have sammenhæng med epoetin. (5).

I et andet randomiseret dobbeltblindet studie sammenlignede man 28 ugers behandling med epoetin α og epoetin ζ til 462 kroniske dialysepatienter med renal anæmi. Bivirkningsprofilerne var ens, og der var ingen uventede bivirkninger (6).

Ingen af deltagerne i de to ovennævnte studier udviklede neutraliserende antistoffer mod epoetin (5,6).

I et langtidsstudie uden comparator af tolerabilitet og sikkerhed ved epoetin ζ behandling af renal anæmi fik patienterne epoetin ζ intravenøst 1-3 gange om ugen i 56 uger (n=745) eller 108 uger (n=164). Det primære endepunkt var anti-epoetin antistoffer. Ingen patienter udviklede neutraliserende anti-erythropoietin antistoffer (7).

Vedrørende skift mellem originalt og biosimilært lægemiddel var det i først omtalte studie nødvendigt at justere dosis ved behandlingsskift i forbindelse med randomisering og senere behandlings-overkrydsning, idet 67 % af alle patienterne lå udenfor det terapeutiske hæmoglobin-niveau. Cirka 40 % af deltagerne havde behov for permanente dosisjusteringer (5).

3.1.3 Gonal-f (follitropin α) og Bemfola (follitropin α)

3.1.3.1 "Assisted Reproduction Techniques" hos kvinder

I et fase-III-studie, som var designet med det primære endepunkt antal oocytter hos patienter, der fik behandling mod barnløshed med assisteret reproduktionsteknik, sammenlignede man patienter, der fik behandling med Bemfola 150 IU/dag (n=220) og patienter, der fik behandling med Gonal-f 150 IU/dag (n=113). Bivirkningsfrekvensen i de to behandlingsgrupper var relativt ens. De hyppigste bivirkninger i begge grupper var hovedpine, ovariecyster og lokal reaktion på indstiksstedet. Ovarielt hyperstimulation syndrom blev konstateret i 5,6 % i Bemfola gruppen og 3,3 % i Gonal-f gruppen. Der er ingen oplysninger om signifikante forskelle. Studiets "Fixed dose"-design umuliggjorde klinisk dosistitrering guidet af bivirkninger og effekt (8).

Der var ikke tegn på neutraliserende antistofudvikling overfor Bemfola eller Gonal-f i fase III studiet (8).

Der er ikke fundet nogen publikationer om formodede bivirkninger opstået i forbindelse skift mellem originalt og biosimilært lægemiddel.

3.1.4 Geonotropin (somatropin) og Omnitrope (somatropin)

3.1.4.1 Børn med væksthormon-mangel

Et randomiseret, dobbeltblindet fase-III-studie sammenlignede behandling med Omnitrope lyophilisat (en ikke-markedsført Omnitrope variant) 0,03 mg/kg/dag (n=44) med Genotropin 0,03/kg/dag (n=45) gennem 9 måneder til børn med væksthormon-mangel inden puberteten. Derefter blev behandlingen af patienterne i Genotropin gruppen skiftet til Omnitrope liquid (den i dag markedsførte Omnitrope variant) 0,03 mg/kg/dag, imens Omnitrope gruppens behandling fortsatte i yderligere 6 måneder. Til slut modtog begge grupper Omnitrope liquid i en periode på op til 69 måneder, med samlet 461 registrerede behandlingsår. Genotropin var så-

ledes på intet tidspunkt direkte kontrol til den senere markedsførte Omnitrope variant, Omnitrope liquid, der først blev givet til patienterne senere i studiet. 79 % af patienterne oplevede bivirkninger af varierende sværhedsgrad. 90,4 % af de rapporterede bivirkninger var milde. Fordelt på lægemidlerne var bivirkningsraterne per patientår 0,576 (Omnitrope liquid) og 0,849 (Genotropin). Bivirkningsfrekvensen var lavere for patienter behandlet med Omnitrope liquid indenfor bivirkningerne forhøjet serumniveau af hypertriglycerider, eosinophili, hypothyroidisme, nedsat TSH (Thyreoida Stimulerende Hormon eller Thyrotropin) niveau og hovedpine, men frekvensen af forhøjet glykosyleret hæmoglobin niveau var højere end i Genotropin gruppen. Ingen patienter forlod studiet på grund af bivirkninger (9). På grund af studiets design kan det ikke udelukkes, at forskellene skyldes tilvænnings effekter/ langtidseffekter. Bivirkningsfrekvenser, der optræder sjældnere ved Omnitrope liquid end ved Genotropin behandling kan således være mindsket som følge af patienternes tilvænnning til somatropin, mens bivirkninger, der optræder hyppige i Omnitrope liquid gruppen, kan være langtidseffekter af somatropin,

Skiftet fra Genotropin til Omnitrope liquid i det randomiserede studie var generelt veltolereret og sikkert. Der er i artiklen ikke nævnt, at forskelle i bivirkningsfrekvenserne var signifikante. Én patient i Genotropin gruppen og et uoplyst antal i Omnitrope lyophilisat gruppen udviklede antistoffer, men antistofferne forsvandt efter skift til Omnitrope liquid. Antistofferne påvirkede ikke væksten. (9).

I et langtids sikkerheds- og effekt studie uden komparator (fase III) fik 70 spanske børn med retarderet vækst Omnitrope 0,03mg/kg/dag subkutant. Omnitrope var sikkert og veltolereret (10).

3.1.5 Neupogen (filgrastim), Nivestim (filgrastim) og Zarzio (filgrastim)

3.1.5.1 Brystcancer stadium I, II og III

I et randomiseret, dobbeltblindet fase-III-studie sammenlignede man Neupogen 5mikg/kg/dag med Hospira filgrastim (Nivestim) 5mikg/kg/dag til brystcancer patienter i forbindelse med kemoterapi bestående af doxorubicin og docetaxel. Studiet var designet med henblik på at vise bioækvivalens. Af de inkluderede (Hospira filgrastim (n= 183) og Neupogen (n=95)) gennemførte hhv 149 og 78 patienter. En patient i hver gruppe udgik pga. mulige bivirkninger. Behandlingskrævende knoglesmerter var hyppigst i Hospira filgrastim patienterne (26,2% versus 16,8%). Kun få af de formodede bivirkninger blev vurderet til at være relateret til filgrastim. (11).

Et andet randomiseret, dobbeltblindet fase-III-studie sammenlignede EP2006 (Zarzio) 5mikg/kg/dag med Neupogen 5mikg/kg/dag til patienter med brystcancer stadium I, II og III under kemoterapi bestående af docetaxel, doxorubicin og cyclophosphamid. Deres knoglemarvsfunktion skulle være adækvat på inklusionstidspunktet. Patienterne blev randomiseret til EP-2006 eller Neupogen under hele kemoterapien, eller de to midler alternerende i løbet af kemoterapien. EP-2006 (kumuleret n=107) eller Neupogen (kumuleret n=107). Andelen af patienter, der udviklede mulige bivirkninger var i samme størrelsesorden for patienter, der fik EP-2006 og Neupogen, hhv. 20,6% og 19,6%. De alvorligste formodede bivirkninger (ikke kausalitetsvurderet) til begge filgrastim lægemidlerne var febril neutropeni, leukopeni, diare, lungeemboli og hypertensiv krise (12).

Ingen af de 278 patienter i det førstnævnte eller de 214 patienter i det sidstnævnte fase III studie udviklede anti-filgrastim antistoffer (11, 12).

Der er ikke fundet nogen publikationer om formodede bivirkninger opstået i forbindelse skift mellem originalt og biosimilært lægemiddel.

3.1.5.2 Multipelt myelom, non-Hodkin's lymfom, Hodkin's lymfom mv.

I et randomiseret, ikke firma-sponsoreret klinisk studie blev patienter med multipelt myelom, non-Hodkin's lymfom, Hodkin's lymfom eller andre maligne hæmatologiske sygdomme behandlet med Neupogen (n= 54) eller Zarzio (n=54), 10 mikrog/kg/dag. Varighed (median) af behandlingen var 8 dage (7-17 dage). Bivirkningsprofilerne inklusive forekomst af neutropeni feber og knoglesmerter var ens i de to grupper, og alle bivirkningerne inklusive febril neutropeni og knoglesmerter var lette til moderate (13).

Der er ikke fundet nogen publikationer om neutraliserende antistoffer eller om formodede bivirkninger opstået i forbindelse skift mellem originalt og biosimilært lægemiddel.

3.1.6 Remicade (infliximab), Remsima (infliximab) og Inflectra (infliximab)

3.1.6.1 Reumatoid arthritis

Af 104 patienter med reumatoid arthritis, som var behandlet med methotrexat med insufficient effekt, blev 51 randomiseret til CT-P13 (Remsima, Inflectra) 3mg/kg og 53 blev randomiseret til Remicade 3mg/kg. Alle patienterne var japanere og havde modtaget stabil methotrexat dosis gennem fire uger. 84,3 % i CT-P13 gruppen og 81,1% i Remicade gruppen havde mindst en bivirkning af infliximab behandlingen og henholdsvis 15,7 % og 15,1% havde mindst en alvorlig bivirkning. Henholdsvis 17,6 % og 11,3 % af patienterne udgik af forsøget på grund af bivirkninger. Der var ikke signifikant forskel på grupperne med hensyn til typer, alvorlighed og incidens af bivirkninger. De hyppigst forekommende bivirkninger var abnorm leverfunktion (23,5 % i CT-P13 gruppen og 30,2 % i Remicade gruppen), nasopharyngitis, infusionsrelaterede reaktioner, øvre luftvejsinflammation og eksem (14).

I et multicenter fase III dobbeltblindet studie blev reumatoid arthritis patienter randomiseret til CT-P13 3mg/kg (n=302) eller Remicade 3mg/kg (n= 300) i uge 0, 2, 6 og derefter hver 8. uge i kombination med methotrexat 12,5-25mg/uge indtil uge 54. Det primære endepunkt var effekt efter 30 uger. Bivirkningsprofilerne var sammenlignelige i de to grupper. 43,7 % i CT-P13 gruppen og 45,0 % i Remicade gruppen fik behandlingsrelaterede bivirkninger. De hyppigste bivirkninger var infusionsrelateret reaktion, reaktivering af latent tuberkulose, abnorm leverfunktion, luftvejsinfektion og urinvejsinfektion (15).

Udvikling af anti-infliximab antistoffer var stigende i det førstnævnte studie hen mod uge 54, hvor 25,5% i CT-P13 gruppen og 32,1% i Remicade gruppen havde målelige antistoffer. Alle anti-infliximab antistofferne var neutraliserende (14).

I ovenstående multicenter dobbeltblindet fase III studie udviklede. 41,1 % i CT-P13 gruppen og 36,0 % i Remicade gruppen anti-infliximab antistoffer (15).

I et andet studie undersøgte man sera fra 250 Remicade-behandlede reumatoid arthritis patienter og 77 kontroller. 50,4 % af patienternes sera indeholdt anti-Remicade antistoffer, som alle var krydsreagerede med Inflectra og Remsima (16).

Der er ikke fundet nogen publikationer om formodede bivirkninger opstået i forbindelse skift mellem originalt og biosimilært lægemiddel.

3.1.6.2 Ankyloserende spondylitis

I et randomiseret, dobbeltblindet fase I studie sammenlignede man Remicade 5mg/kg med det biosimilære CT-P13, begge grupper 5mg/kg i uge 0, 2, 6 og derefter hver 8. uge ind til uge 30 til patienter med ankyloserende spondylitis. Co-medicinering med binyrebarkhormon og NSAID var tilladt, hvis doseringen havde været stabil i mindst 4 uger inden studiestart. Bivirkningsprofilerne var ens i de to grupper. 5 patienter i hver gruppe udgik på grund af bivirkninger. Behandlingskrævende bivirkninger opstod hos 64,8 % i CT-P13 gruppen og 63,9 % i Remicade gruppen. Der var ingen forskel i hyppigheden af alvorlige bivirkninger i de to grupper. De hyppigste bivirkninger var de samme som beskrevet i de andre infliximab studier samt forhøjet serum kreatininkinase (17).

Efter uge 30 blev data rapporteret til de regulatoriske myndigheder, men studiet fortsatte blindet for investigators og patienter til uge 54 med 128 patienter i CT-P13 gruppen og 122 patienter i Remicade gruppen. Af patienterne fik 50% i CT-P13 gruppen og 51,6% i Remicade gruppen bivirkninger, som man skønnede opstod på grund af medicinen. Henholdsvis 3,1% og 4,1% oplevede en alvorlig bivirkning og henholdsvis 8,6% og 7,4% udgik af studiet på grund af bivirkninger. De hyppigste bivirkninger var de samme som beskrevet i de andre infliximab studier (18).

I de ovennævnte studier (17,18) fortsatte 88 fra CT-P13 gruppen og 86 fra Remicade gruppen behandling med CT-P13 5mg/kg iv hver 8. uge frem til uge 102. Henholdsvis 3,3% og 4,8% udgik af studiet på grund af bivirkninger. Bivirkningsprofilerne var sammenlignelige. De hyppigste bivirkninger var også her de samme som beskrevet i de andre infliximab studier (19).

Andelen af patienter fra de oprindelige CT-P13 og Remicade grupper, som havde anti-infliximab antistoffer var på intet tidspunkt statistisk signifikant forskellig. Antistoffer blev påvist hos 23,3 % i af personerne, som fortsatte med CT-P13 og hos 27,4 % af personerne, som skiftede til fra Remicade til CT-P13 i uge 102 (19).

Der er ikke fundet nogen publikationer om formodede bivirkninger opstået i forbindelse skift mellem originalt og biosimilært lægemiddel.

3.1.6.3 Inflammatorisk tarmsygdom

I et observationelt, prospektivt kohorte studie, hvor 57 Morbus Crohn og 24 Colitis Ulcerosa patienter indgik, var sikkerhed (safety) igen et sekundært endepunkt. Patienter med forskellig sværhedsgrad af inflammatorisk tarmsygdom, der havde fået mindst en Remicade dosis kunne deltage i studiet, der undersøgte reaktionen ved skift til CT-P13. Co-medicinering med anden antiinflammatorisk behandling end infliximab kunne fortsættes. Der var ingen uventede bivirkninger (20).

I et andet observationelt, prospektivt kohorte studie af patienter med Morbus Chrons (n=99) eller Colitis Ulcerosa (n=44) observerede man effekt og bivirkninger under skift fra Remicade til Remsima og de første seks måneder af den nye behandling. 97 % af patienterne forblev i Remsima behandling. Der opstod bivirkninger hos 14 Morbus Crohn patienter og tre Colitis Ulcerosa patienter. En patient måtte stoppe behandlingen på grund af udslæt og ledsmerter. En anden patient måtte stoppe behandlingen, da han fik diagnosticeret diffust, storcellet B-celle lymfom 3 måneder efter skiftet (21).

Anti-infliximab antistoffer blev målt hos syv af patienterne i det først nævnte kohorte studie, heraf havde fem af patienterne anti-infliximab antistoffer ved studiets begyndelse – den ene i så høj grad, at det nødvendiggjorde seponering af infliximab (20).

Fem patienter i det sidstnævnte kohorte studie, alle i Morbus Crohn gruppen, fik målt forbigående antistoffer mod infliximab i let til moderat grad (21).

I et andet studie undersøgte man sera fra 125 personer (patienter i behandling med Remicade for inflammatorisk tarmsygdom og kontroller). Sera fra 42 patienter med inflammatorisk tarm sygdom og 14 raske personer, som ikke havde anti-Remicade antistoffer havde heller ikke anti-Remsima antistoffer. 69 patienter med inflammatorisk tarmsygdom havde anti-Remicade antistoffer, og disse antistoffer krydsreagerede med Remsima (22).

3.2 Konklusioner af litteraturgennemgang

Generelt tyder studierne på, at der er sammenlignelige bivirkningsprofiler ved anvendelse af de originale biologiske og de biosimilære lægemidler, og der er ikke opdaget nye, tidligere ubeskrevne bivirkninger.

Studierne er dog som oftest udført med bivirkninger som sekundære endepunkter. Beregningerne i disse studier er ikke foretaget med henblik på dokumentation af statistiske forskelle på typer og hyppigheden af bivirkninger. Konklusioner vedrørende forskelle på bivirkninger skal ses i dette lys.

I flere af de refererede studier er antallet af forsøgspersoner af en størrelsesorden, der ikke egner sig til at opdage sjældne bivirkninger. Langt de fleste langtidsstudier er uden kontrolgruppe og sammenligning af originale biologiske og biosimilære lægemidlers sikkerhed ved kronisk anvendelse er derfor vanskelig.

Antistofudvikling over for de gennemgåede lægemidler varierer i de rapporterede studier og kan være forbigående. For epoetin lægemidlerne er der ikke beskrevet udvikling af neutraliserende antistoffer. Ud fra erfaringerne med infliximab er neutraliserende antistoffer, der krydsreagerer med det originale og de biosimilære midler, en reel risiko. Ved aftagende effekt af det ene middel på grund af krydsreagerende neutraliserende antistoffer kan der ikke forventes en bedre effekt af de øvrige biosimilære midler.

Der er ikke fundet publicerede artikler inden for alle terapigrupperne vedrørende skift mellem originale biologiske og biosimilære lægemidler. Evidensniveauet begrænses endvidere af, at kontrolgrupper, der fortsætter behandling med originalt biologisk lægemiddel, ofte udelades i studier af patienter, der skifter til behandling med et biosimilært middel. Publicering af flere og bedre studier afventes, herunder Nor-Switch studiet⁵ (infliximab) samt studier fra Danbio⁶.

Der er i et studie dokumenteret, at 40 % af patienterne, der skifter epoetin behandling, har behov for varige dosisændringer. Forskellen i frekvenserne af ovarie hyperstimulation syndrom i et fixed-dose studie kan også tyde på, at dosistitrering er nødvendigt ved skift mellem follitropin alfa præparaterne.

Ved mangelfuld effekt efter præparatskift bør såvel underdosering som neutraliserende antistoffer overvejes. Det er imidlertid vanskeligt at få undersøgt, om der er udviklet antistoffer, og det vurderes umiddelbart til at være et mindre problem.

⁵ Nor-switch studiet er et uafhængigt studie sponsoreret af den norske regering med henblik på at vurdere sikkerheden ved at skifte voksne patienter til behandling med Remsima.

⁶ DANBIO er en dansk landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for reumatologi, som er baseret på indrapportering fra landets afdelinger og private klinikker. Rapporteringen gøres af afdelingernes personale.

4

Bivirkningsindberetninger

Læger, tandlæger og jordemødre skal de første to år fra markedsføring af et godkendt nyt lægemiddel⁷ indberette alle formodede bivirkninger hos deres patienter til Lægemiddelstyrelsen. Herefter omfatter indberetningspligten alle alvorlige eller uventede, formodede bivirkninger⁸ (bortset fra formodede bivirkninger som følge af medicineringsfejl). Alvorlige bivirkninger skal indberettes til Lægemiddelstyrelsen senest 15 dage efter, at lægen, tandlægen eller jordemoderen har fået formodning herom.

Lægemiddelstyrelsen kan desuden beslutte, at der i særlige tilfælde skal være skærpet indberetningspligt for godkendte lægemidler, der har været markedsført i mere end 2 år.

En ajourført fortegnelse over godkendte lægemidler, hvor læger, tandlæger og jordemødre skal indberette alle formodede bivirkninger (bortset fra formodede bivirkninger som følge af medicineringsfejl) er offentliggjort på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

Der gælder en skærpet indberetningspligt i forhold til **alle** lægemidlerne i tabel 1, idet læger, tandlæger og jordemødre skal indberette alle formodede bivirkninger ved disse lægemidler hos personer, som de har i behandling eller har behandlet, bortset fra formodede bivirkninger som følge af medicineringsfejl. Lægemidlerne fremgår således af Lægemiddelstyrelsens fortegnelse over lægemidler med skærpet indberetningspligt på styrelsens hjemmeside.

Bivirkninger indberettes til og registreres i Lægemiddelstyrelsens database, hvis blot der er en *mulig* sammenhæng mellem lægemidlet og bivirkningen. Database indeholder derfor indberetninger om mulige bivirkninger. En bivirkningsindberetning i bivirkningsdatabase er således ikke ensbetydende med, at der er en sammenhæng mellem lægemidlet og bivirkningen.

En indberetning er alvorlig, hvis en eller flere af bivirkningerne er alvorlige. En alvorlig bivirkning er karakteriseret som en bivirkning, der er dødelig, livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hidtidig hospitalsindlæggelse, eller som resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller som er en medfødt anomali eller fødsels-skade.

Lægemiddelstyrelsen har i perioden 1. september 2015 til 31. december 2016 modtaget i alt 294 bivirkningsindberetninger om de biologiske lægemidler, der er listet i tabel 1. Lidt under halvdelen er klassificeret som alvorlige (tabel 2).

⁷ Der gælder særlige regler for generiske lægemidler, se § 4, stk. 4, i bekendtgørelse nr. 1823 af 15. december 2015 om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m.

⁸ Ved en uventet bivirkning forstås en bivirkning fremkaldt af et lægemiddel, hvis art, alvor eller resultat ikke er nævnt i produktresuméet. Et produktresumé er et godkendt resumé af lægemidlets egenskaber.

| Lægemiddel | Indholdsstof | Antal indberetninger | Antal alvorlige indberetninger |
|-------------------------|------------------|----------------------|--------------------------------|
| Repatha | Evolocumab | 6 | 1 |
| Cosentyx | Secukinumab | 17 | 7 |
| Gonal-f | Follitropin alfa | 2 | 1 |
| Nivestim | Filgrastim | 2 | 2 |
| Zarzio | Filgrastim | 1 | 1 |
| Neupogen | Filgrastim | 1 | 1 |
| Omnitrope | Somatropin | 2 | 1 |
| Benepali | Etanercept | 22 | 3 |
| Enbrel | Etanercept | 23 | 13 |
| Lægemiddel ikke opgivet | Etanercept | 6 | 4 |
| Remicade | Infliximab | 73 | 30 |
| Remsima | Infliximab | 142 | 82 |
| Lægemiddel ikke opgivet | Infliximab | 9 | 6 |
| TOTAL | | 306 (294) | 152 (141) |

Tabel 2: Bivirkningsindberetninger modtaget i perioden 1. september 2015 – 31. december 2016 om biologiske lægemidler, herunder biosimilære lægemidler, fordelt på lægemiddel/indholdsstof og alvorlighed. En bivirkningsindberetning kan indeholde oplysninger om flere lægemidler. I parenteser ses det totale antal bivirkningsindberetninger om lægemidlerne i perioden.

I 11 indberetninger er der beskrevet flere mistænkte lægemidler. I 8 indberetninger er både Remicade og Remsima mistænkt lægemiddel, heraf 7 alvorlige. I en anden alvorlig indberetning er Consentyx, Enbrel og Remicade alle mistænkte lægemidler. Der er også modtaget en alvorlig indberetning, hvor Enbrel og Remicade er mistænkte lægemidler, og en alvorlig indberetning hvor etanercept og Remicade er mistænkte lægemidler.

Der er i perioden ikke modtaget indberetninger om lægemidlerne Elocta, Praluent, Nucala, Praxbind, Eprex, Retacrit, Bemfola og Inflectra. Disse lægemidler gennemgås derfor ikke i det følgende.

Antallet af modtagne bivirkningsindberetninger afhænger bl.a. af forbruget i perioden. Dette er analyseret i kapitel 7.

4.1 Evolocumab

Der er modtaget i alt 6 indberetninger om evolocumab, heraf en alvorlig indberetning. Den alvorlige indberetning omhandler en patient, som fik rhabdomyolyse induceret nyreinsufficiens som formodet bivirkning til lægemidlet. De ikke-alvorlige indberetninger omhandler bl.a. patienter, der fik infektioner og ledsmerter, som er kendte bivirkninger.

Patienten, der udviklede nyreinsufficiens, fik også lægemidlet Crestor. Rhabdomyolyse er en kendt bivirkning til dette lægemiddel. Infektioner og ledsmerter er kendte bivirkninger til lægemidlet.

4.2 Secukinumab

Der er i alt modtaget 17 indberetninger om secukinumab.

Syv af disse er alvorlige og omhandler bl.a. alvorlige infektioner, anafylaktiske reaktioner og udvikling af malign sygdom. Secukinumab kan potentielt øge risikoen for infektioner, og der er tidligere set anafylaktisk reaktion i kliniske studier med secukinumab. I indberetningen om udvikling af malign sygdom er beskrevet, at patienten også havde været i behandling med andre immunsupprimerende lægemidler (Enbrel og Methotrexat). I produktresuméet for Enbrel er oplyst, at på baggrund af den nuværende viden kan en mulig risiko for udvikling af maligniteter ikke udelukkes. Der er også modtaget en indberetning om en ældre patient, som fik et akut myokardieinfarkt, mens brugeren var i behandling med lægemidlet. Patientens grundsygdom øgede risikoen væsentlig for hjerte-kar sygdomme.

Blandt de ikke-alvorlige indberetninger er også beskrevet luftvejsinfektioner og udslæt, som formodede kendte bivirkninger.

4.3 Follitropin alfa

Der er modtaget to indberetninger om follitropin alfa, heraf en alvorlig. I ingen af indberetningerne er beskrevet, at bivirkninger opstod i forbindelse med skift i behandlingen fra referencelægemiddel til biosimilært lægemiddel. I den alvorlige indberetning er thyreotoksikose indberettet som formodet bivirkning. Det er ikke en kendt bivirkning, men der er tidsmæssig sammenhæng med behandlingen. Behandlingen blev seponeret, hvorefter patienten fik et normalt stofskifte. En sammenhæng med lægemidlet kan således ikke udelukkes.

Den anden indberetning omhandler en patient, som fik migræne og blev meget træt i forbindelse med behandlingen. Hovedpine er en kendt bivirkning til behandlingen.

4.4 Filgrastim

Der er modtaget 4 alvorlige indberetninger om filgrastim. I ingen af indberetningerne er beskrevet, at bivirkninger opstod i forbindelse med skift i behandlingen fra referencelægemiddel til biosimilært lægemiddel. To af indberetningerne omhandler infektioner. Filgrastim er indiceret til reduktion af varigheden af neutropeni og hyppigheden af febril neutropeni bl.a. hos patienter i kemoterapi. En anden indberetning omhandler en patient, som i tidsmæssig relation

udviklede Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) under behandling med filgrastim. I litteraturen foreligger kasuistiske rapporter herom⁹. Den sidste indberetning omhandler en patient, som udviklede en hudlidelse, som er en kendt bivirkning til lægemidlet.

4.5 Somatropin

Der er modtaget to indberetninger om somatropin, heraf en alvorlig. I ingen af indberetningerne er beskrevet, at bivirkninger opstod i forbindelse med skift i behandlingen fra referencelægemiddel til biosimilært lægemiddel.

Den alvorlige indberetning omhandler en bruger med en kromosomfejl, som udviklede epilepsi. Epilepsi er ikke en kendt bivirkning til lægemidlet. Hos patienter med visse kromosomfejl kan epilepsi forekomme med større hyppighed end hos normalbefolkningen.

Den anden indberetning omhandler en anden bruger, som blev svimmel under behandlingen med lægemidlet. Svimmelhed er ikke en kendt bivirkning til behandlingen.

4.6 Infliximab

Den største andel af indberetningerne omhandler lægemidler med infliximab, i alt 216 af de 294 indberetninger. 73 omhandler referencelægemidlet Remicade, og 142 omhandler det biosimilære Remsima. I 9 andre indberetninger er lægemidlet ikke opgivet (Tabel 2). I 8 indberetninger er både Remsima og Remicade mistænkt lægemiddel.

Remicade blev markedsført i 1999, og Remsima blev markedsført i marts 2015. Gennemsnitligt har de patienter for hvem, der er indberettet bivirkninger om Remicade, været længere tid i behandling end de patienter for hvem, der er indberettet bivirkninger om Remsima.

De alvorlige indberetninger relateret til Remicade omhandler hyppigst formodede bivirkninger fra organklasserne neoplasmer (fx Hodgkins lymfom og basal celle karcinom) samt infektioner (fx sepsis og sinusitis). De ikke-alvorlige indberetninger omhandler hyppigst formodede bivirkninger fra organklassen infektioner (fx tonsillitis og oral candidiasis) samt generelle symptomer (fx træthed og feber).

Patienter, som tager TNF-blokkere, er mere modtagelige for alvorlige infektioner. Tuberkulose, bakterieinfektioner, inklusive sepsis og pneumoni, invasive svampeinfektioner, virale infektioner og andre opportunistiske infektioner er set hos patienter behandlet med infliximab.

I de kontrollerede dele af kliniske studier med TNF-blokerende midler er der set flere maligne tilfælde, inklusive lymfom, blandt patienter, som fik en TNF-blokker sammenlignet med patienter i kontrolgruppen. Med den nuværende viden kan en mulig risiko for udvikling af lymfomer eller andre maligne sygdomme hos patienter behandlet med et TNF-blokerende middel ikke udelukkes.

⁹ T. Leniger et al.: Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome induced by granulocyte stimulating factor filgrastim. J. Neurol. Neurosurg Psychiatri 2000 aug 69 (2) 280-281

De alvorlige indberetninger relateret til Remsima omhandler hyppigst formodede bivirkninger fra organklassen generelle symptomer (fx feber, træthed og alment dårlig), dernæst symptomer fra huden (fx udslæt og kløe) og muskel og skelet (fx arthralgi og myalgi). De ikke-alvorlige bivirkninger omhandler også hyppigst bivirkninger inden for organklasserne generelle symptomer og symptomer fra huden (bilag 1).

Symptomer som feber, træthed og hudsymptomer er kendte bivirkninger beskrevet i produkt-resumeet. Muskel og ledsmerter er ligeledes kendte bivirkninger. Se endvidere bilag 1 for en liste over bivirkninger fordelt på organklasser.

4.6.1 Skift i behandlingen fra Remicade til Remsima

Vi har vurderet, at i alt 14 af indberetningerne omhandler formodede bivirkninger, der opstod i forbindelse med skift fra Remicade til Remsima. I de indberetninger hvor det er oplyst, at patienten er skiftet tilbage til referencelægemidlet, er det beskrevet i nedenstående tekst.

Infektioner

Tre indberetninger omhandler patienter, som i forbindelse med skiftet fra Remicade til Remsima udviklede infektioner (bihulebetændelse, Cytomegalovirus infektion og øvre luftvejsinfektioner). Som nævnt ovenfor er patienter, der tager TNF blokkere, mere modtagelig for infektioner.

Hævet lymfatisk væv i mund og svælg

I en indberetning er beskrevet en patient, som fik hævelse af det lymfatiske væv i mund og svælg umiddelbart efter skiftet til det biosimilære lægemiddel. Der er ingen oplysninger om eventuelle infektioner eller maligne sygdomme som årsag til hævelserne.

Udslæt

For 2 patienter er det indberettet, at de fik udslæt efter skift til Remsima. Udslættene er ikke nærmere karakteriseret, men hududslæt som fx urticaria, eksem og rosacea er kendte bivirkninger til lægemidlet. For den ene patient er også indberettet synsforstyrrelser. Kortvarigt synstab under infusionen eller inden for 2 timer efter infusionen er ligeledes en kendt bivirkning til lægemidler med infliximab.

Effekt af lægemidlet

En patient med Crohns sygdom fik tiltagende mavesmerter 1-1½ måned efter skiftet fra Remicade til Remsima. En anden patient med reumatoid arthritis oplevede også, at der umiddelbart efter skiftet var øget aktivitet i gigtsygdommen.

Hvis effekten af det biosimilære lægemiddel aftager eller helt ophører, formodes det at skyldes øget aktivitet i sygdommen, eller at det aktive indholdsstof ikke længere er effektivt for den aktuelle sygdom. Referencelægemidlet vil derfor heller ikke virke.

Muskel / ledsmerter

5 indberetninger omhandler patienter, som fik myalgier og eller arthralgier og eventuelt opblussen af kendt sygdom (fx psoriasis arthritis og reumatoid arthrit) i forbindelse med skift fra Remicade til Remsima. Muskel- og ledsmerter er bekrevet som kendte bivirkninger i produktresumet. For nogle af indberetningerne er det ikke muligt at konkludere, om muskel- og ledsmerterne skyldes manglende virkning af lægemidlerne eller bivirkninger til lægemidlerne. I en enkelt indberetning er beskrevet, at bivirkningerne forsvandt, da man skiftede tilbage til Remicade. Det er uvist hvorfor. Umiddelbart vil man forvente præcis de samme bivirkninger, som man allerede kender fra originallægemidlet, fordi et biosimilært lægemiddel er så lig originallægemidlet, som det er teknisk muligt.

Polycytæmi.

I en anden indberetning er beskrevet, at efter skift fra Remicade til Remsima udviklede en patient hypertension og polycytæmi og fik transient cerebral iskæmi (TCI). Patienten var også i behandling med methotrexat. Både Remsima og methotrexat blev indberettet som formodet årsag til bivirkningerne. Hypertension er en kendt bivirkning ved infliximab, og i produktresumet for methotrexat er cerebrale tromboembolier angivet som en sjælden bivirkning. TCI kan også være relateret til polycytæmi. Polycytæmi er ikke en kendt bivirkning til nogen af lægemidlerne.

Af figur 1 ses, at næsten alle patienter i Danmark siden sommeren 2015, er blevet behandlet med Remsima, hvorfor der kun forventes få indberetninger om formodede bivirkninger i forbindelse med skift i behandlingen fra Remicade til Remsima i fremtiden.

4.7 Etanercept

51 af i alt 294 indberetninger modtaget i perioden omhandler etanercept. 23 af disse beskriver bivirkninger ved referencelægemidlet Enbrel, 22 bivirkninger ved Benepali, og i 6 indberetninger er lægemidlet ikke opgivet.

Enbrel blev markedsført i 2003 og Benepali i 2016. Gennemsnitligt har de patienter for hvem, der er indberettet bivirkninger om Enbrel været længere tid i behandling end de patienter for hvem, der er indberettet bivirkninger om Benepali.

I de alvorlige indberetninger om Enbrel er hyppigst beskrevet bivirkninger inden for organklasserne neoplasmer (fx malignt melanom og brystkræft) samt symptomer fra nervesystemet (fx hovedpine) og infektioner. De ikke-alvorlige indberetninger omhandler hyppigst generelle symptomer som feber og symptomer fra mave-tarm kanalen samt reaktioner på injektionsstedet.

Som beskrevet ovenfor for lægemidler med infliximab kan man med den nuværende viden ikke udelukke en mulig risiko for udvikling af lymfomer eller andre maligne sygdomme hos patienter behandlet med et TNF-blokerende middel. Infektioner og reaktioner på injektionsstedet er kendte bivirkninger.

Der er modtaget 3 alvorlige indberetninger om Benepali. Den første indberetning beskriver en patient, som udviklede psoriasis. Psoriasis er en kendt bivirkning til lægemidlet. Den anden omhandler en patient, som fik voldsomme mavesmerter og blev indlagt på et hospital, og den sidste beskriver en patient, som oplevede, at der skete en forværring af de gigtsymptomer, som brugeren var i behandling for. Hvis effekten af det biosimilære lægemiddel aftager eller helt ophører, formodes det at skyldes øget aktivitet i sygdommen, eller at det aktive indholdsstof ikke længere er effektivt for den aktuelle sygdom (se ovenfor).

De ikke- alvorlige indberetninger om Benepali beskriver hyppigst generelle symptomer som fx træthed og feber. Det er kendte bivirkninger. Se endvidere bilag 1 for en liste over bivirkninger fordelt på organklasser.

4.7.1 Skift i behandlingen fra Enbrel til Benepali

Vi har vurderet, at i alt 6 indberetninger omhandler formodede bivirkninger, der opstod ved skift i behandlingen fra Enbrel til Benepali. I de indberetninger hvor det er oplyst, at patienten er skiftet tilbage til referencelægemidlet, er det beskrevet i nedenstående tekst.

Effekt af lægemidlet

Der er modtaget 3 indberetninger om patienter, der efter skift til det biosimilære lægemiddel, fik tiltagende sygdomsaktivitet. I 2 af indberetningerne er beskrevet, at det biosimilære lægemiddel blev seponeret, og patienten igen blev behandlet med Enbrel. I den ene af disse er nævnt at efter skift tilbage til Enbrel, var der effekt på sygdommen og i den anden, at Enbrel heller ingen effekt havde på sygdommen. Det er uvist, hvorfor der efter skift tilbage til referencelægemidlet var effekt.

En anden indberetning beskriver en gigtpatient, der var symptomfri i kortere tid ved behandling med Benepali end ved behandling med Enbrel. Der er i indberetningerne ingen oplysninger om aktiviteten i gigtsygdommen.

Hvis effekten af det biosimilære lægemiddel aftager eller helt ophører, formodes det at skyldes øget aktivitet af sygdommen, eller at det aktive indholdsstof ikke længere er effektivt til den aktuelle sygdom. Referencelægemidlet vil derfor heller ikke virke.

Andre bivirkninger

En indberetning beskriver en patient, der blev skiftet fra Enbrel til Benepali. Umiddelbart efter første indsprøjtning udviklede patienten kvalme og almen utilpashed, som varede omkring en uge. Halveringstiden er 70 timer for etanercept, hvilket svarer til, at eventuelle bivirkningssymptomer vil forsvinde i løbet af en uge. Det kan derfor ikke udelukkes, at symptomerne har sammenhæng med lægemidlet.

En anden indberetning beskriver en patient, der fik forhøjet blodtryk, rødme i hovedet og varme ører og blev svimmel i forbindelse med skiftet til Benepali. Behandlingen blev stoppet pga. bivirkninger, og patienten blev skiftet tilbage til Enbrel. Det er oplyst, at de formodede bivirkninger ikke forsvandt efter skiftet til Enbrel. Hypertension er ikke beskrevet i produktresuméet, men der er tidsmæssig sammenhæng mellem administration af lægemidlet og symptomerne, hvorfor det ikke kan udelukkes, at symptomerne har sammenhæng med lægemidlet.

Af figur 2 ses, at der stadig er patienter i Danmark, som bliver behandlet med Enbrel, hvorfor der stadig kan forventes indberetninger om formodede bivirkninger i forbindelse med skift i behandlingen fra Enbrel til Benepali i fremtiden.

5

Utilsigtede hændelser

I perioden 2. september 2015 – 31. december 2016 er til Dansk Patientsikkerhedsdatabase (DPSD) rapporteret 4 utilsigtede hændelser om biologiske / biosimilære lægemidler, som det er vurderet, er relateret til Lægemiddelstyrelsens område. DPSD drives og supporteres af Styrelsen for Patientsikkerhed.

De fleste rapporterede utilsigtede hændelser med biologiske lægemidler, som er relateret til medicinhåndteringen (fx ordination, dosering mv.) er ikke inkluderet i denne analyse. De fire relevante hændelser omhandler:

- Manglende orientering til en patient om skiftet fra Remicade til Remsima, hvilket skabte utryghed hos patienten. Sundhedspersonalet skal huske, at informere patienten om skiftet mellem referencelægemidlet og det biosimilære lægemiddel første gang, patienten modtager behandling med det biosimilære lægemiddel.
- Manglende videregivelse af oplysninger til relevante sundhedspersoner om, at Benepali-injektion ikke må anvendes til børn under 18 år. Dette kan potentielt medføre fejlordinationer.
- Behandling med antibiotika ved samtidig behandling med Enbrel. Der er mulighed for, at TNF-antagonister, herunder Enbrel, kan påvirke patientens modstandsdygtighed over for infektioner, og behandling med Enbrel bør ikke påbegyndes hos patienter med aktive infektioner, inkl. kroniske eller lokaliserede infektioner.
- Utilsigtet forveksling af et biosimilært lægemiddel og et referencelægemiddel, efter at patient havde ønsket at få ordineret referencelægemidlet. For at forebygge forvekslinger anbefales det, at referencelægemidler og biosimilære lægemidler opbevares fysisk adskilt.

6

Batchnumre

Læger, tandlæger og jordemødre har (med virkning fra 1. januar 2016) en pligt til så vidt muligt at oplyse om lægemidlets navn og batchnummer i en bivirkningsindberetning, når indberetningen vedrører et biologisk lægemiddel, der fremgår af en liste udarbejdet af Lægemiddelstyrelsen¹⁰. Lægemidlerne fremgår af en liste, der offentliggøres og ajourføres på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside¹¹. De udvalgte biologiske lægemidler på listen fremgår af tabel 1 i rapporten.

¹⁰ Jf. § 7, stk. 2 i bekendtgørelse nr. 1823 af 15. december 2015 om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m.

¹¹ Jf. § 9 i bekendtgørelse nr. 1823 af 15. december 2015 om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m.

Hvis der ikke har været angivet batchnummer i den oprindelige indberetning, er det oftest efterfølgende forsøgt indhentet af Lægemiddelstyrelsen telefonisk eller per e-mail.

For bivirkningsindberetninger modtaget i perioden september 2015 til december 2016 er optalt antal indberetninger, hvor indberetter har påført batchnummeret i den oprindelige indberetning, antal indberetninger, hvor det efterfølgende er lykkedes Lægemiddelstyrelsen at indhente batchnummeret samt antal indberetninger, hvor det ikke er lykkedes eller ikke er forsøgt at indhente batchnummer. Det er ikke forsøgt at indhente batchnumre ved modtagelse af indberetninger fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og indberetninger, hvor lægemidlets navn (handelsnavnet) ikke kendes (indberetninger om bivirkninger fra litteraturen). For så vidt angår indberetningerne fra indehaveren af markedsføringstilladelsen er det lagt til grund, at hvis batchnumre var mulige at fremskaffe, var de inkluderet i de indberetninger, der er sendt til Lægemiddelstyrelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen er forpligtet til at underrette Lægemiddelstyrelsen om en mistanke om kvalitetsproblemer og produktionsfejl, der kan have forårsaget batchrelaterede bivirkninger. I indberetninger, hvor lægemiddelnavnet ikke kendes (indberetninger fra litteraturen), vil det ikke være muligt at få oplysninger om batchnummeret.

Der er ikke observeret en sammenhæng mellem batchnumre og indberettede formodede bivirkninger i perioden for handlingsplanen.

| Lægemiddel | Indholdsstof | Antal indberetninger | Oprindelig indberetning med batchnummer | Telefonisk eller mail indhentning af batchnummer | Totalt med batchnummer | Totalt uden batchnummer. I parentes antal indberetninger, hvor det ikke er forsøgt at indhente batchnummer. |
|-------------------------|------------------|----------------------|---|--|------------------------|---|
| Repatha | Evolocumab | 6 | 1 | - | 1 | 5 (4) |
| Cosentyx | Secukinumab | 17 | 4 | 2 | 6 | 11 (10) |
| Gonal-f | Follitropin alfa | 2 | 1 | - | 1 | 1 (0) |
| Nivestim | Filgrastim | 2 | - | - | - | 2 (2) |
| Zarzio | Filgrastim | 1 | - | - | - | 1 (0) |
| Neupogen | Filgrastim | 1 | - | - | - | 1 (1) |
| Omnitrope | Somatropin | 2 | - | - | - | 2 (2) |
| Benepali | Etanercept | 22 | 9 | 7 | 16 | 6 (3) |
| Enbrel | Etanercept | 23 | 4 | 2 | 6 | 17 (17) |
| Lægemiddel ikke opgivet | Etanercept | 6 | - | - | - | 6 (6) |
| Remicade | Infliximab | 73 | 2 | 3 | 5 | 68 (61) |
| Remsima | Infliximab | 142 | 71 | 36 | 107 | 35 (26) |
| Lægemiddel ikke opgivet | Infliximab | 9 | - | - | - | 9 (9) |
| TOTAL | | 306 (294) | 92 | 50 | 142 | 164 (141) |

Tablet 3: For de 294 bivirkningsindberetninger, der er modtaget i perioden september 2015 til december 2016, er vist, hvor mange der havde påført batchnummer i den oprindelige indberetning, hvor mange Lægemiddelstyrelsen har indhentet batchnummeret på, og hvor mange det ikke er lykkedes / ikke er forsøgt at indhente batchnummer på. Indberetningerne er fordelt på lægemidler.

Det er især i indberetninger om Remsima, at indberetter har angivet batchnummeret i den oprindelige indberetning, eller det efterfølgende har været muligt at indhente batchnummeret.

I 30% af indberetningerne om de udvalgte biologiske har indberetter angivet batchnummeret, og efter opfølgning fra Lægemiddelstyrelsen er der i 46% af indberetningerne angivet batchnummeret.

Antallet af indberetninger per batch nummer varierer mellem 1 og 13 (data ikke vist). For ét af lægemidlerne har Lægemiddelstyrelsen på grund af flere indberetninger om enslydende bivirkninger for samme batchnummer forespurgt firmaet om batchdokumentation. Der er ikke længere tilgængelige pakninger med det aktuelle batchnummer i Danmark, og resultaterne af de kvalitetstest, der var blevet udført på den aktuelle batch, var alle tilfredsstillende. Der var ikke tegn på batchrelaterede bivirkninger.

7 Forbrug

For alle de biologiske lægemidler, der i perioden 1. september 2015 til 31. december 2016 har været særlig fokus på, er forbruget i DDD i perioden undersøgt.

En DDD (Definerede Døgn Doser) svarer til, hvad en gennemsnitlig voksen indtager per døgn, hvis den voksne tager lægemidlet mod den sygdom, som lægemidlet i første omgang er godkendt til. DDD afspejler ikke nødvendigvis den anbefalede daglige dosis, og der kan være tilfælde, hvor lægemidlerne skal anvendes i andre doser end den fastsatte DDD. Der findes ingen tal for, hvor stor en del af det solgte, som er brugt. Salgsdata fra sygehuse er ikke personhenførbart, men indberettes til Lægemiddelstatistikregisteret på afdelingsniveau. Da nogle af de aktuelle lægemidler anvendes på sygehuse er forbruget angivet i DDD,

| Lægemiddel | Indholdsstof | Referencelægemiddel / biosimilær lægemiddel | Forbrug i DDD |
|----------------------|-------------------|---|---------------|
| Elocta ¹² | Efmoroctocog alfa | Ingen | 15 (TU) |
| Praluent | Alirocumab | Ingen | 11.806 |
| Repatha | Evolocumab | Ingen | 10.066 |
| Nucala | Mepolizumab | Ingen | 15.806 |
| Cosentyx | Secukinumab | Ingen | 86.010 |
| Praxbind | Idarucizumab | Ingen | 264 |

¹² Elocta har ikke en af WHO tildelt DDD og mængdeforbruget er ikke opgjort i DDD men i tusind enheder (TU)

| | | | |
|------------|------------------|--|-----------|
| Epex | Erythropoietin | Referencelægemiddel til Retacrit | 1.488 |
| Retacrit | Erythropoietin | Biosimilær til Epex | 13.236 |
| Gonal-f | Follitropin alfa | Referencelægemiddel til Bemfola | 224.085 |
| Bemfola | Follitropin alfa | Biosimilær til Gonal-f | 38.278 |
| Genotropin | Somatropin | Referencelægemiddel til Omnitrope | 19.151 |
| Omnitrope | Somatropin | Biosimilær til Genotropin | 707.048 |
| Neupogen | Filgrastim | Referencelægemiddel til Nivestim og Zarzio | 3.784 |
| Nivestim | Filgrastim | Biosimilær til Neupogen | 40.928 |
| Zarzio | Filgrastim | Biosimilær til Neupogen | 5.146 |
| Enbrel | Etanercept | Referencelægemiddel til Benepali | 655.857 |
| Benepali | Etanercept | Biosimilær til Enbrel | 456.736 |
| Remicade | Infliximab | Referencelægemiddel til Inflectra og Remsima | 114.161 |
| Inflectra | Infliximab | Biosimilær til Remicade | 0 |
| Remsima | Infliximab | Biosimilær til Remicade | 4.245.813 |

Tabel 4: Forbrug i DDD i perioden 1. september 2015 – 31. december 2016 af de aktuelle lægemidler.

I perioden er der størst forbrug af lægemidlerne Remsima, Omnitrope, Enbrel og Benepali efterfulgt af Gonal-f og Consentyx.

Der er kun delvis sammenhæng mellem antallet af bivirkningsindberetninger, der er modtaget (tabel 2) og forbrug. For lægemidlerne Omnitrope og Gonal-f er kun modtaget få bivirkningsindberetninger, selv om forbruget har været stort. De lægemidler har været på markedet længe (tabel 1), hvilket kan være årsag til, at der indberettes få bivirkninger.

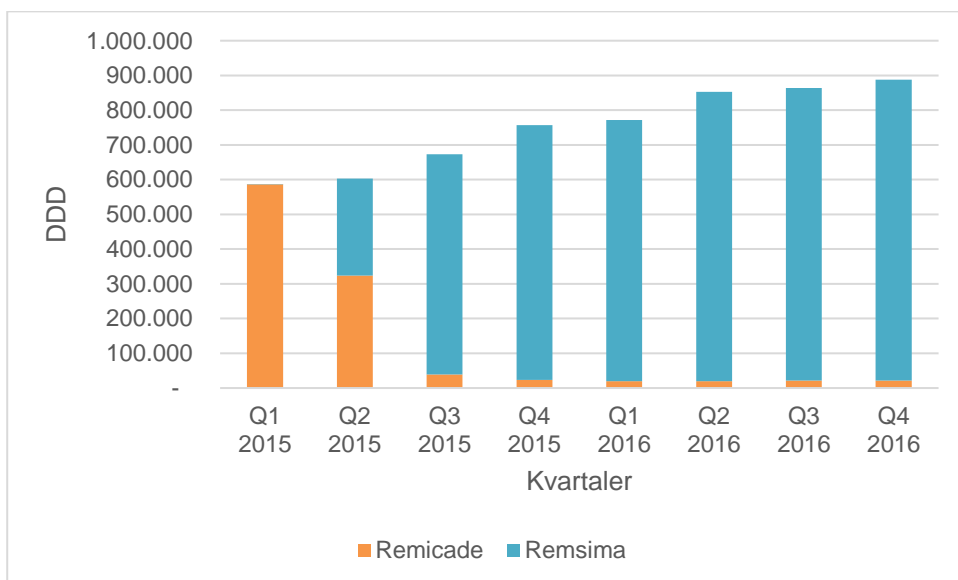
For lægemidler indeholdende infliximab og etanercept er forbruget yderligere analyseret per kvartal for at følge skiftet fra referencelægemiddel til biosimilært lægemiddel.

Til de sygdomme, der er omfattet af RADS' behandlingsvejledninger for brug af biologiske lægemidler til inflammatoriske sygdomme (23), anbefaler RADS at sidestille referencelægemidler og biosimilære lægemidler til følgende patientkategorier under hensyntagen til den godkendelse, der er givet af lægemiddelfmyndighederne (24):

1. Patienter der behandles for første gang med biologisk lægemiddel.
2. Patienter hvor behandlingen med anden biologisk behandling svigter, og hvor RADS anbefaler skift til anden TNF-alfa hæmmer.
3. Med mindre der foreligger helt særlige individuelle patienthensyn, bør patienter i stabil behandling med infliximab henholdsvis etanercept skiftes til billigste infliximab-lægemiddel henholdsvis etanercept-lægemiddel.

7.1 Forbrug af lægemidler med infliximab

Da Remsima blev markedsført i marts 2015 er der set på forbruget af lægemidler med infliximab i hele 2015 og 2016 (figur 1).



Kilde: Sundhedsdatastyrelsen, lægemiddelstatistikregisteret

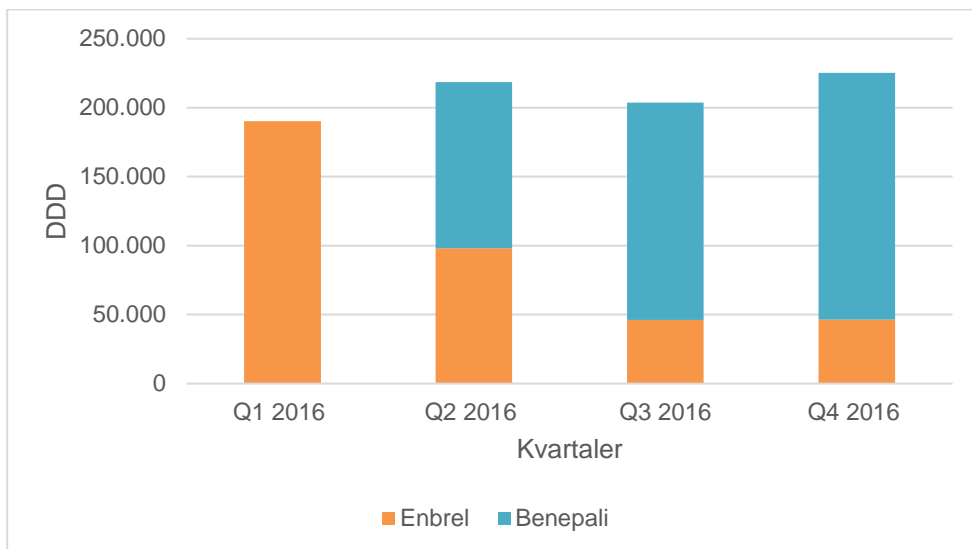
Figur 1. Forbrug i DDD af lægemidler med infliximab i 2015 og 2016 fordelt på Remicade og Remsima.

Forbruget af infliximab er steget i 2015, og stigningen fortsætter i 2016. 98% af forbruget af lægemidler med infliximab var i sidste kvartal af 2016 præparatet Remsima. Remsima og Remicade må kun anvendes til behandling i sygehusregi.

Forbrugsdata viser, at regionerne har fulgt RADS' anbefalinger om at skifte fra Remicade til Remsima. Det øgede forbrug skyldes også, at infliximab(Remsima) er blevet første valg i de fleste af RADS' vejledninger (23) for biologisk behandling inden for reumatologi samt for gastroenterologi.

7.2 Forbrug af lægemidler med etanercept

Benepali blev markedsført i februar 2016, og der er derfor kun set på forbruget af lægemidler med etanercept i de fire kvartaler af 2016 (figur 2).



Kilde: Sundhedsdatastyrelsen, lægemiddelstatistikregisteret

Figur 2. Forbrug i DDD af lægemidler med etanercept fordelt på Enbrel og Benepali per kvartal i 2016.

Etanercept kan anvendes i biologisk behandling af gigt og psoriasis. Lægemidler med etanercept må anvendes til behandling i sygehusregi og i speciallægepraksis (dermatologi og reumatologi). Benepali må ikke til bruges til behandling af børn, da der ikke findes lavdosisformuleringer af lægemidlet.

Forbrugsdata viser, at regionerne har igangsat skiftet fra Enbrel til Benepali. I 4. kvartal 2016 var 79% af forbruget af lægemidler med etanercept præparatet Benepali.

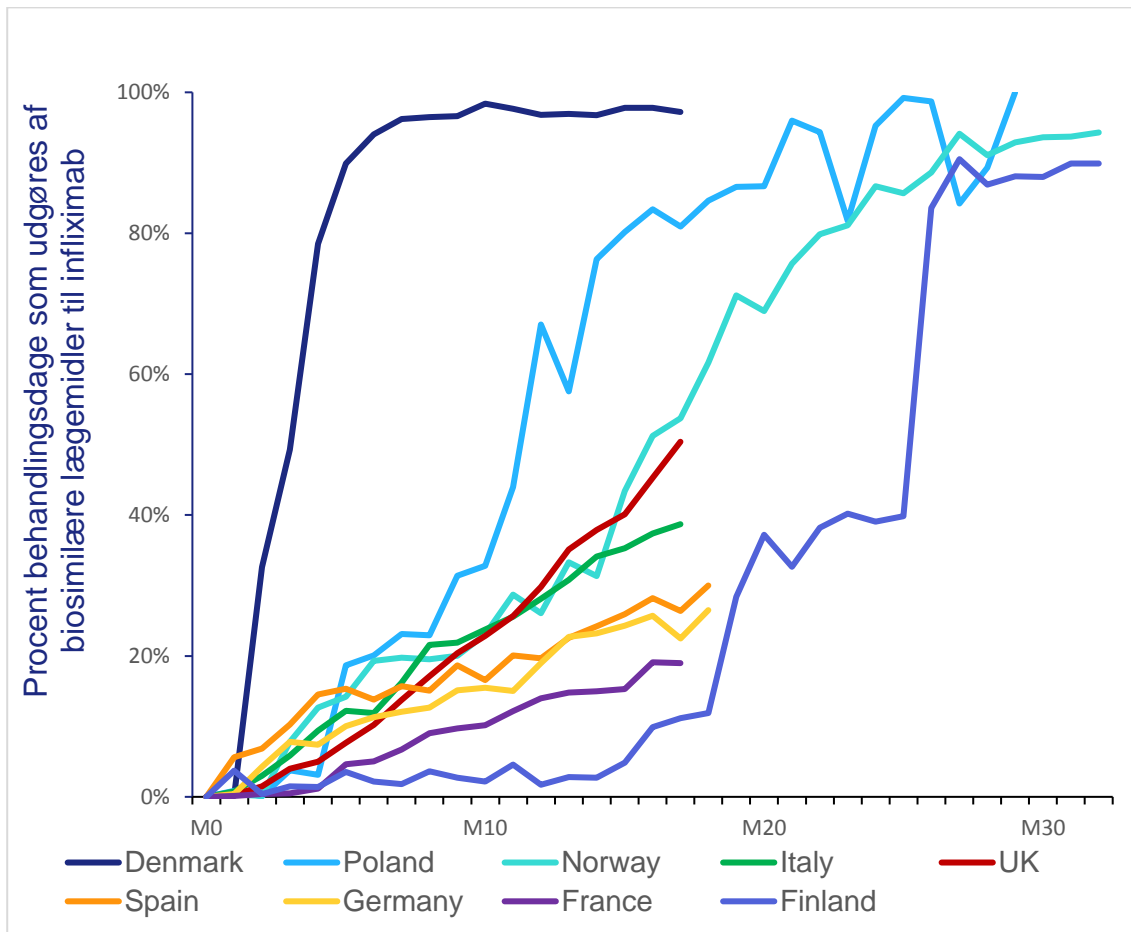
7.3 Skift fra referencelægemiddel til biosimilært lægemiddel i EU

For lægemidler med infliximab og etanercept er der for lande i EU udarbejdet opgørelser over, hvor hurtigt efter markedsføringen af det biosimilære lægemiddel, at patienterne er skiftet fra referencelægemidlet til det biosimilære lægemiddel.

Danmark er det land i EU, der efter markedsføringen af det biosimilære lægemiddel til infliximab (Remsima) hurtigst har skiftet patienternes behandling fra Remicade til Remsima (figur 3).

Hvem der tager beslutningen om at skifte behandlingen fra referencelægemidlet til det biosimilære lægemiddel er forskellig fra land til land. I nogle lande er det fx det enkelte hospital, der tager beslutningen, og i andre lande er det den ordinerende læge. I Danmark har RADS inden for udvalgte områder anbefalet skift til biosimilære lægemidler, dog således at det konkret kan

beslattes, at patienten skal behandles med referencelægemidlerne, hvis der foreligger særlige individuelle patientensyn. Det er den enkelte læge, der træffer beslutning om ordination af lægemidler på baggrund af et informeret samtykke til behandlingen fra patienten.



Kilde: QuintilesIMS MIDAS MTH July 2016.

Figur 3. Procentdel af behandlingsdage med infliximab som udgøres af biosimilære lægemidler som funktion af måneder (M) efter markedsføringen af lægemidlet.

For lægemider med etanercept er Danmark også et af de lande, der hurtigst efter markedsføringen har skiftet patienternes behandling til det biosimilære lægemiddel Benepali (data ikke vist). Det hurtige skift skyldes ligeledes her den centrale anbefaling af RADS.

8

Konklusion

Gennemgangen af den videnskabelige litteratur tyder generelt på, at der er sammenlignelige bivirkningsprofiler ved anvendelse af de originale biologiske og de biosimilære lægemidler. Der er ikke opdaget nye, tidligere ubeskrevne bivirkninger. Studierne er dog som oftest udført med bivirkninger som sekundære endepunkter. Beregningerne i disse studier er ikke foretaget med henblik på dokumentation af statistiske forskelle på typerne og hyppigheden af bivirkninger. Konklusionen vedrørende bivirkningsprofilerne skal ses i dette lys.

Der er ikke fundet publicerede artikler inden for alle terapigrupperne vedrørende skift mellem originale biologiske og biosimilære lægemidler. Evidensniveauet begrænses endvidere af, at kontrol-grupper, der fortsætter behandling med originalt biologisk lægemiddel, ofte udelades i studier af patienter, der skiftes til behandling med et biosimilært middel. Publicering af flere og bedre studier forventes, herunder Nor-Switch studiet (infliximab). Nor-Switch studiet er et Norsk fase 4 studie (postmarketing studie), hvor formålet er at se på effekt, sikkerhed og immunogenicitet, når patienter skifter fra reference til biosimilær infliximab.

Lægemiddelstyrelsen har ikke identificeret signaler om sikkerhedsproblemer ved biologiske eller biosimilære lægemidler, herunder ved skift mellem biologiske og biosimilære lægemidler, i forbindelse med litteraturgennemgangen.

I perioden for handlingsplanen (september 2015 – december 2016) er der modtaget i alt 294 bivirkningsindberetninger om de udvalgte lægemidler, der er særlig fokus på. Langt de fleste indberetninger vedrører et biologisk lægemiddel med et aktivt indholdsstof, hvor der er markedsført både et referencelægemiddel og et biosimilært lægemiddel. Det er navnlig indberetninger om lægemidler, der indeholder infliximab eller etanercept. Gennemgangen af de modtagne bivirkningsindberetninger tyder ikke på, at referencelægemidlenes bivirkningsprofil adskiller sig fra de biosimilære lægemidlers bivirkningsprofil. Der er ikke identificeret signaler om sikkerhedsproblemer ved de udvalgte biologiske lægemidler i forbindelse med gennemgangen af bivirkningsindberetningerne. Der er dog forskelle i bivirkningsfrekvenserne inden for de forskellige organklasser, hvilket bl.a. kan skyldes, at de patienter for hvem, der er indberettet bivirkninger om referencelægemidlet har været længere i behandling end de patienter for hvem, der er indberettet bivirkninger om det biosimilære lægemiddel. For både referencelægemidlerne og de biosimilære lægemidler er det hovedsagelig kendte bivirkninger, der er indberettet. For de nye biologiske lægemidler uden biosimilære lægemidler er det også hovedsagligt indberettet kendte bivirkninger.

Remsima blev markedsført i marts 2015. Forbrugsdata viser, at regionerne har fulgt RADS' anbefalinger om at skifte fra Remicade til Remsima, og 98% af forbruget af lægemidler med infliximab i sidste kvartal af 2016 var præparatet Remsima. Benepali blev markedsført i februar 2016, og forbrugstal viser, at skiftet til det biosimilære lægemiddel er igangsat. 79 % af forbruget af lægemidler med etanercept var i sidste kvartal af 2016 præparatet Benepali.

Der er ikke observeret en sammenhæng mellem batchnumre og indberettede formodede bivirkninger. Lægemiddelstyrelsen har modtaget oplysninger om batchnummer i under halvde-

len af sagerne. Det er især i indberetninger om Remsima, hvor indberetter har angivet batchnummer i den oprindelige indberetning eller, hvor det har været muligt at indhente batchnummer efterfølgende.

Internationale data viser, at Danmark er det land, der hurtigst efter markedsføringen af biosimilære lægemidler med infliximab og etanercept er skiftet fra referencelægemidlerne til de biosimilære lægemidler. Det skyldes sandsynligvis, at der truffet en central beslutning om at anbefale skift til biosimilære lægemidler af RADS.

9

Bilag I: Indberettede bivirkninger fordelt på lægemidler og organklasser

I dette bilag er de indberettede bivirkninger for lægemidlerne Remicade, Remsima, Enbrel og Benepali vist. Det er for disse lægemidler modtaget flest indberetninger.

Remicade

Der er i perioden modtaget 73 indberetninger, hvor Remicade er beskrevet som formodet årsag til bivirkninger. Indberetningerne indeholder i alt 136 bivirkninger.

Tabel A: Indberettede bivirkninger om Remicade fordelt på organklasser og alvorlighed.

| Organklasse | Antal bivirkninger indberettet i alvorlige indberetninger | Antal bivirkninger indberettet i ikke-alvorlige indberetninger | Total |
|--|---|--|-------|
| Symptomer fra blodet, fx lymfocytose og lymfadenopati | 2 | 0 | 2 |
| Symptomer fra hjertet, fx akut myokardieinfarkt og palpitationer | 3 | 2 | 5 |
| Symptomer fra øjet, keratokonus | 1 | 0 | 1 |
| Symptomer fra mave-tarmkanalen, fx colitis og smerter | 3 | 8 | 11 |
| Generelle symptomer, fx træthed og feber | 6 | 15 | 21 |
| Symptomer fra leveren, fx cirrose | 2 | 0 | 2 |

| | | | |
|--|----|----|-----|
| Symptomer fra immunsystemet, fx anafylaktisk chok | 1 | 1 | 2 |
| Infektioner, fx influenza og urinvejsinfektion | 8 | 15 | 23 |
| Forgiftninger, skade og komplikationer fx infusionsreaktion og eksponering af fostre | 4 | 10 | 14 |
| Ændringer i laboratoriesvar, fx vægttab og forhøjet serum bilirubin | 6 | 0 | 6 |
| Symptomer fra muskel og skelet, fx myalgi og arthralgi | 0 | 7 | 7 |
| Neoplasmer, fx basalcellekarcinom og lungekræft | 13 | 0 | 13 |
| Symptomer fra nervesystemet, fx hovedpine og kognitive forstyrrelser | 0 | 10 | 10 |
| Symptomer under graviditet, fødselskomplikationer | 1 | 0 | 1 |
| Psykiatriske symptomer, angst | 0 | 2 | 2 |
| Symptomer fra nyrerne, dysuri | 0 | 1 | 1 |
| Symptomer fra respirationsvejene, fx dyspnø og hoste | 6 | 2 | 8 |
| Symptomer fra huden, fx udslæt og kløe | 0 | 6 | 6 |
| Symptomer fra kar, fx kølige ekstremiteter | 0 | 1 | 1 |
| Total | 56 | 80 | 136 |

Remsima

Der er i perioden modtaget 142 indberetninger, hvor Remsima er beskrevet som formodet årsag til bivirkninger. Indberetningerne indeholder i alt 426 bivirkninger.

Tabel B: Indberettede bivirkninger om Remsima fordelt på organklasser og alvorlighed.

| Organklasse | Antal bivirkninger indberettet i alvorlige indberetninger | Antal bivirkninger indberettet i ikke-alvorlige indberetninger | Total |
|--------------------------|--|---|--------------|
| Symptomer fra blodet, fx | 3 | 1 | 4 |

| | | | |
|--|----|----|----|
| leukopeni og polycytæmi | | | |
| Symptomer fra hjertet, fx akut myokardieinfarkt og hjertebanken | 4 | 1 | 5 |
| Medfødte misdannelser, hypospadi | 1 | 0 | 1 |
| Symptomer fra øjet, fx synssvækkelse og kløe | 7 | 4 | 11 |
| Symptomer fra mave-tarmkanalen, fx kvalme og smerter | 17 | 15 | 32 |
| Generelle symptomer, fx feber og træthed | 41 | 36 | 77 |
| Symptomer fra leveren, fx hepatitis og medicininduceret leverskade | 2 | 0 | 2 |
| Symptomer fra immunsystemet, fx anafylaktisk reaktion og hypersensitivitet | 20 | 3 | 23 |
| Infektioner, fx pneumoni og nasopharyngitis | 14 | 10 | 24 |
| Forgiftninger, skade og komplikationer, fx eksponering af foster og overdosering | 3 | 1 | 4 |
| Ændringer i laboratoriesvar, fx stigning i leverenzym og nedsat blodtryk | 13 | 3 | 16 |
| Stofskifte og ernæringsbetingede symptomer, fx væske-retention og forhøjet insulin-niveau | 2 | 0 | 2 |
| Symptomer fra muskel og skelet, fx myalgier og arthralgier | 27 | 12 | 39 |
| Neoplasmer, fx Hodgkins lymfom og cervix karcinom | 7 | 0 | 7 |
| Symptomer fra nervesystemet, fx hovedpine og svimmelhed | 25 | 15 | 40 |
| Symptomer i forbindelse med graviditet, fx fødselskomplikationer og væksthæmning af fosteret | 2 | 0 | 2 |

| | | | |
|--|------------|------------|------------|
| Produktrelateret problematikker, fx kvalitets- og substitutions problematikker | 4 | 9 | 13 |
| Psykiatriske symptomer, fx depression og mareridt | 3 | 10 | 13 |
| Symptomer fra nyre og urinveje fx urinretention | 2 | 1 | 3 |
| Symptomer fra respirationsvejene, fx dyspnø og smerter fra mund og svælg | 21 | 8 | 29 |
| Symptomer fra huden, fx urticaria og kløe | 35 | 28 | 63 |
| Kirurgiske og medicinske procedurer, kirurgisk fjernelse af neoplasmer og substitutions problematikker | 4 | 4 | 8 |
| Symptomer fra kar, fx hypertension og rødmen | 6 | 2 | 8 |
| Total | 263 | 163 | 426 |

Enbrel

Der er i perioden modtaget 23 indberetninger, hvor Enbrel er beskrevet som formodet årsag til bivirkninger. Indberetningerne indeholder i alt 48 bivirkninger.

Tabel C: Indberettede bivirkninger om Enbrel fordelt på organklasser og alvorlighed.

| Organklasse | Antal bivirkninger indberettet i alvorlige indberetninger | Antal bivirkninger indberettet i ikke-alvorlige indberetninger | Total |
|---|---|--|-------|
| Symptomer fra hjertet, hjertebanken | 0 | 1 | 1 |
| Symptomer fra øjet, synssvækkelse og dobbeltsyn | 0 | 2 | 2 |
| Symptomer fra mave-tarmkanalen, fx smerter og kvalme | 0 | 4 | 4 |
| Generelle symptomer, fx symptomer på injektionsstedet som smerter og ubehag | 2 | 8 | 10 |
| Infektioner, fx absces og urosepsis | 4 | 0 | 4 |

| | | | |
|--|-----------|-----------|-----------|
| Forgiftninger, skader og komplikationer, fx ledeskader | 0 | 3 | 3 |
| Ændringer i laboratoriesvar, stigning i c-reaktivt protein | 0 | 1 | 1 |
| Symptomer fra muskel og skelet, fx tendinitis | 1 | 1 | 2 |
| Neoplasmer, fx lunge- og brystkræft | 6 | 0 | 6 |
| Symptomer fra nervesystemet, fx hovedpine og svimmelhed | 4 | 2 | 6 |
| Problematikker omkring produktet, kvalitetsproblematikker | 0 | 1 | 1 |
| Symptomer fra nyrerne, fx glomerulonefritis | 3 | 0 | 3 |
| Symptomer fra huden, angioødem og psoriasis | 2 | 0 | 2 |
| Sociale komplikationer, nedsat arbejdsevne | 0 | 1 | 1 |
| Kirurgiske komplikationer, operation i hjernen | 1 | 0 | 1 |
| Symptomer fra kar, hæmatom | 0 | 1 | 1 |
| Total | 23 | 25 | 48 |

Benepali

Der er i perioden modtaget 22 indberetninger, hvor Benepali er beskrevet som formodet årsag til bivirkninger. Indberetningerne indeholder i alt 64 bivirkninger.

Tabel D: Indberettede bivirkninger om Benepali fordelt på organklasser og alvorlighed.

| Organklasse | Antal bivirkninger indberettet i alvorlige indberetninger | Antal bivirkninger indberettet i ikke-alvorlige indberetninger | Total |
|--|--|---|--------------|
| Symptomer fra mave-tarmkanalen, fx kvalme og smerter | 1 | 5 | 6 |

| | | | |
|--|----------|-----------|-----------|
| Generelle symptomer, fx ubehag og ineffektivt lægemiddel | 5 | 14 | 19 |
| Infektioner, øvre luftvejsinfektion | 0 | 1 | 1 |
| Forgiftninger, skader og komplikationer, forkert administrationstidspunkt | 0 | 1 | 1 |
| Ændringer i laboratoriesvar, feber og blodtrykstigning | 0 | 2 | 2 |
| Symptomer fra muskel og skelet, fx arthralgier og arthritis | 1 | 5 | 6 |
| Symptomer fra nervesystemet, fx hovedpine og svimmelhed | 0 | 11 | 11 |
| Problematikker omkring produktet | 0 | 3 | 3 |
| Psykiatriske symptomer, restløshed og madlede | 0 | 3 | 3 |
| Symptomer fra reproduktive organer, menstruationsforstyrrelser og vaginal blødning | 0 | 2 | 2 |
| Symptomer fra respirationsvejene, irritation i halsen | 0 | 1 | 1 |
| Symptomer fra huden, fx kløe og udslæt | 1 | 6 | 7 |
| Kirurgiske og medicinske procedurer, produktsubstitution | 0 | 1 | 1 |
| Symptomer fra kar, rødme | 0 | 1 | 1 |
| Total | 8 | 56 | 64 |

10

Bilag II: Forklaring af studiedesign, der er nævnt i litteraturgennemgangen

- 1) Randomiserede kontrollerede studier er videnskabelige undersøgelser, der undersøger effekten af en ny behandling. Kontrolleret betyder, at resultaterne sammenlignes med dem, der opnås i en kontrolgruppe, der enten er ubehandlet eller modtager den hidtil mest udbredte behandling. Randomiseret betyder, at de deltagende patienter fordeles i behandlingsgruppen eller kontrolgruppen ved lodtrækning.
- 2) Fase 1 - fase 3 studier er forsøg, der udføres for at dokumentere effekt og sikkerhed af et lægemiddel med henblik på godkendelse og markedsføring af lægemidlet. Fase 1 studier er de første test på mennesker. Fase 3 studier udføres på en stor gruppe patienter (typisk 300 – 3000).
- 3) Observationelt, prospektivt kohorte studie er et studie af en kohorte, dvs. en veldefineret gruppe personer, som følges fremover (prospektivt), for eksempel efter start af ny behandling

11

Referenceliste

1. Emery P, Vencovsky J et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with rheumatoid arthritis despite metotrexate therapy. *Ann Rheum Dis.* 2015; 0: 1-7
2. Sheinberg M og Azevedo V. Difference between Enbrel and Benepali treatment groups in "hepatobiliary disorders". *Ann Rheum Dis.* 2016; Oct;**75**(10):e64
3. EMA: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/004007/WC500200380pdf
4. Burness CB and Duggan ST. Etanercept (SB4): A review in autoimmune inflammatory diseases. *BioDrugs.* 2016; 30 (4):371-378
5. Wizemann V, Rutkowski B et al. Comparison of the therapeutic effects of epoetin zeta to epoetin alfa in the maintenance phase of renal anaemia treatment. *Current medical research and opinions.* 2008; Mar 24 (3):625-637
6. Krisoshiev S, Wizemann V et al. Therapeutic equivalence of epoetin zeta and alfa, administered subcutaneously, for maintenance treatment of renal anemia. *Adv Ther.* 2010; Feb 27(2):105-117

7. Baldamus C, Krivoshiev et al. Long-term safety and tolerability of epoetin zeta, administered intravenously, for maintenance treatment of renal anaemia. *Adv Ther.* 2008; November 25(11):1215-1228
8. Rettenbacher M, Andersen AN et al. A multi-centre phase 3 study comparing efficacy and safety of Bemfola® versus Gonal-f® in women undergoing ovarian stimulation for IVF. *Reproductive BioMedicine Online.* 2015; May 30 (5):504-513
9. Romer T, Saenger P et al. Seven years of safety and efficacy of the recombinant human growth hormone Omnitrope® in the treatment of growth hormone deficient children: Results of a phase III study. *Hormone Research.* 2009; 72(6):359-369
10. Lopez-Siguero J, Borrás-Perez MV et al. Long term safety and efficacy of the recombinant human growth hormone Omnitrope® in the treatment of Spanish growth hormone deficient children: Results of a phase III study. *Adv Ther* 2011 Oct(11), pp 879-893
11. Waller CF, Semiglazov VF et al. A phase III randomized equivalence study of biosimilar filgrastim versus Amgen filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy for breast cancer. *Onkologie.* 2010; 33(10):504-511
12. Blackwell K, Semiglazov V et al. Comparison of EP-2006, a filgrastim biosimilar, to the reference: A phase III, randomized, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Annals of Oncology.* 2015; June 26(9):1948-1953
13. Manko J, Walter-Croneck A et al. A clinical comparison of the efficacy and safety of biosimilar G-CSF and originator G-CSF in haematopoietic stem cell mobilisation. *Pharmacological Reports.* 2014; Apr 66(2): 239-242
14. Takeuchi T, Yamanaka H et al. Evaluation of the pharmacokinetic equivalence and 54-week efficacy and safety of CT-P13 and innovator infliximab in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2015; Sep 8; 25(6): 817- 824
15. Yoo DH, Racewicz A et al. A Phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study. *Arthritis Research and Therapy.* 2016 Apr 2:18:82
16. Ruiz-Argüello M, Maguregui A et al 2016. Antibodies to infliximab in Remicade-treated rheumatic patients show identical reactivity towards biosimilars. *Ann Rheum Dis.* 2016; Sept 75 (9):1663-1696
17. Park W, Hrycaj P et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: The PLANETAS study. *Ann Rheum Dis.* 2013; Oct 72(10):1605- 1612
18. Park W, Yoo DH et al. Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. *Arthritis Research & Therapy.* 2016 Jan;20:18:25
19. Park W, Yoo DH et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis.* 2016; 1-9
20. Smits LJT, Derikx LAAP et al. Clinical outcomes following a switch from Remicade® to the biosimilar CT-P13 in inflammatory bowel disease patients: A prospective observational cohort study. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2016 Nov 10(11):1287-1293

21. Buer LCT, Moun BA et al. Switching from Remicade® to Remsima® is well tolerated and feasible: a prospective, open-label study. *Journal of Chron's and Colitis*. 2016; Sep 22. pii: jjw166
22. Ben-Horin S, Yavzori M et al. Cross-immunogenicity: Antibodies to infliximab in Remicade-treated patients with IBD similarly recognise the biosimilar Remsima. *Gut*. 2016; Jul 65(7): 1132-1138
23. Behandlingsvejledningerne for biologisk behandling af dermatologiske lidelser, kroniske inflammatoriske tarmsygdomme, aksial spondylarthritis, psoriasis arthritis og reumatoid arthritis. <http://www.regioner.dk/radsdk/behandlingsvejledninger>
24. Notat: RADS anbefaling vedrørende brug af biosimilært infliximab og etanercept af oktober 2016. <http://www.regioner.dk/media/3823/rads-notat-om-anvendelsen-af-bio-similaere-laegemidler-252880.pdf>