

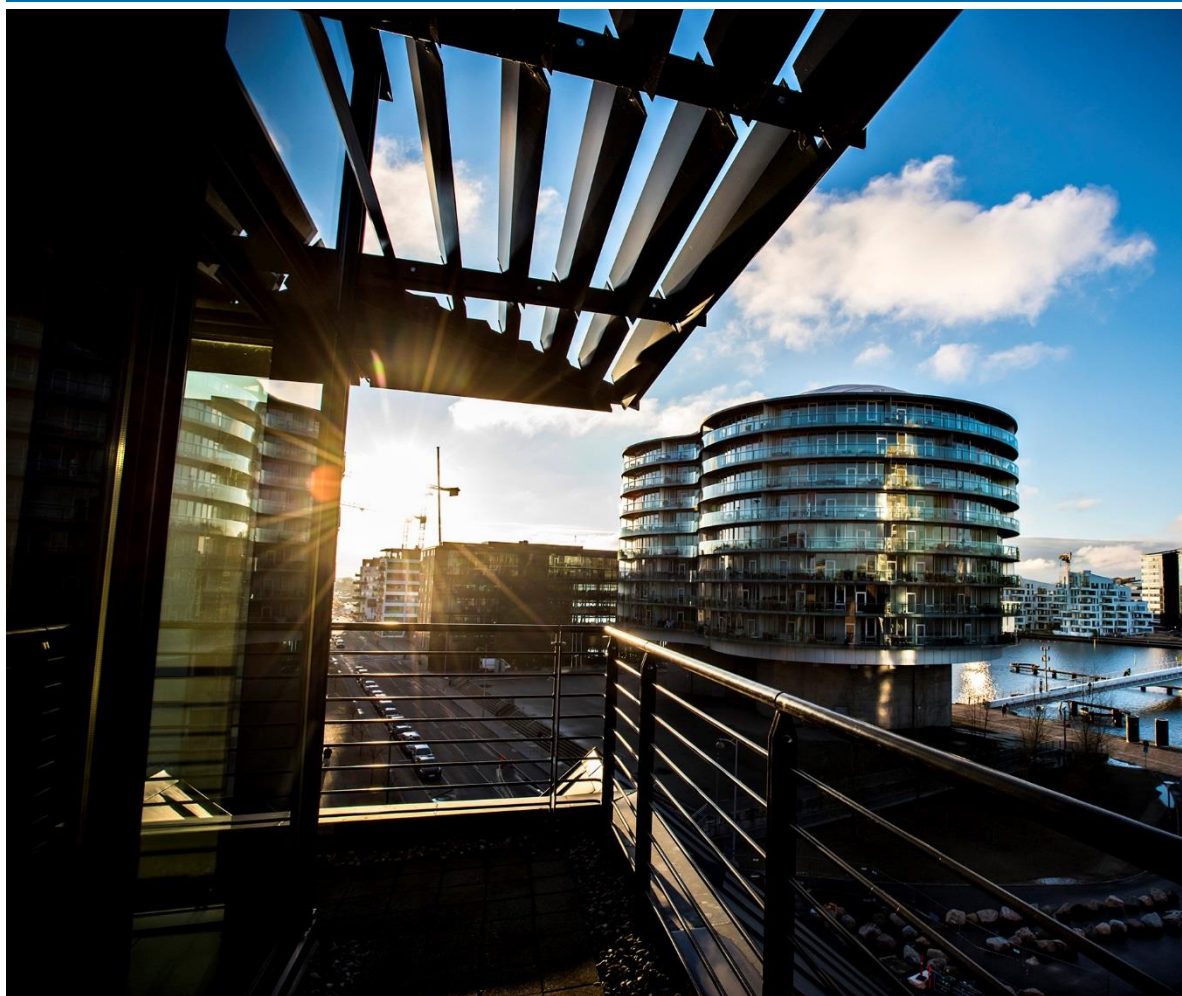


**LÆGEMIDDELSTYRELSEN**  
DANISH MEDICINES AGENCY

MARTS 2020

# Bivirkningsindberetninger om og forbrug af udvalgte biologiske lægemidler

Overvågning af udvalgte biologiske lægemidler i perioden 1. januar 2019 til 31. december 2019



© Lægemiddelstyrelsen, 2020

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, bivirkninger, overvågning

**Sprog**

Dansk

**Version**

1.0

**Versionsdato**

Marts/2020

**Udgivet af**

Lægemiddelstyrelsen 11.03.2020

**ISBN Elektronisk**

978-87-92390-38-7

# Indhold

---

<b>1</b>	<b>Introduktion</b>	<b>6</b>
1.1	Lægemidlerne	6
1.2	Forbrug	8
<b>2</b>	<b>Resumé</b>	<b>10</b>
<b>3</b>	<b>Bivirkningsindberetninger</b>	<b>11</b>
3.1	Adalimumab	12
3.1.1	Ukendt produkt - adalimumab	13
3.1.1.1	Ikke kendt bivirkning - adalimumab	13
3.1.1.2	Kendte bivirkninger - adalimumab	13
3.1.2	Bivirkninger i forbindelse med substitution - adalimumab	14
3.1.3	Amgevita	14
3.1.3.1	Forbrug - Amgevita	14
3.1.3.2	Ikke kendte bivirkninger - Amgevita	14
3.1.3.3	Kendte bivirkninger - Amgevita	14
3.1.4	Humira	15
3.1.4.1	Forbrug - Humira	15
3.1.4.2	Ikke kendte bivirkninger - Humira	15
3.1.4.3	Kendte bivirkninger - Humira	16
3.1.5	Hyrimoz	16
3.1.5.1	Forbrug - Hyrimoz	16
3.1.5.2	Ikke kendte bivirkninger - Hyrimoz	17
3.1.5.3	Kendte bivirkninger - Hyrimoz	17
3.1.6	Imraldi	17
3.1.6.1	Forbrug - Imraldi	17
3.1.6.2	Ikke kendte bivirkninger – Imraldi	18
3.1.6.3	Kendte bivirkninger - Imraldi	18
3.2	Brodalumab	19
3.2.1	Kyntheum	19
3.2.1.1	Forbrug - Kyntheum	19
3.2.1.2	Ikke kendte bivirkninger - Kyntheum	19
3.2.1.3	Kendte bivirkninger - Kyntheum	19
3.3	Daratumumab	20
3.3.1	Darzalex	20
3.3.1.1	Forbrug - Darzalex	20
3.3.1.2	Ikke kendte bivirkninger - Darzalex	20
3.3.1.3	Kendte bivirkninger - Darzalex	20
3.4	Dupilumab	21
3.4.1	Dupixent	21
3.4.1.1	Forbrug - Dupixent	21
3.4.1.2	Ikke kendte bivirkninger - Dupixent	21
3.4.1.3	Kendte bivirkninger - Dupixent	22
3.5	Infliximab	22
3.5.1	Ukendt produkt - infliximab	23
3.5.1.1	Kendte bivirkninger - infliximab	23
3.5.2	Zessly	23
3.5.2.1	Infusionsreaktioner - Zessly	24

3.5.2.2 Forbrug - Zessly	24
3.5.2.3 Ikke kendte bivirkninger - Zessly	24
3.5.2.4 Kendte bivirkninger - Zessly	25
3.5.3 Remicade	25
3.5.3.1 Forbrug - Remicade	25
3.5.3.2 Ikke kendte bivirkninger - Remicade	25
3.5.3.3 Kendte bivirkninger - Remicade	26
3.6 Ixekizumab	26
3.6.1 Taltz	26
3.6.1.1 Forbrug - Taltz	26
3.6.1.2 Ikke kendte bivirkninger - Taltz	26
3.6.1.3 Kendte bivirkninger - Taltz	27
3.7 Nusinersen	27
3.7.1 Spinraza	27
3.7.1.1 Forbrug - Spinraza	27
3.7.1.2 Ikke kendte bivirkninger - Spinraza	27
3.8 Ocrelizumab	27
3.8.1 Ocrevus	28
3.8.1.1 Forbrug - Ocrevus	28
3.8.1.2 Ikke kendte bivirkninger - Ocrevus	28
3.8.1.3 Kendte bivirkninger - Ocrevus	29
3.9 Pegfilgrastim	29
3.9.1 Pelgraz	29
3.9.1.1 Forbrug - Pelgraz	30
3.9.1.2 Kendte bivirkninger - Pelgraz	30
3.10 Rituximab	30
3.10.1 Ukendt produkt - rituximab	30
3.10.1.1 Ikke kendte bivirkninger - rituximab	31
3.10.1.2 Kendte bivirkninger - rituximab	31
3.10.2 Mabthera	31
3.10.2.1 Forbrug - Mabthera	31
3.10.2.2 Ikke kendte bivirkninger - Mabthera	32
3.10.2.3 Kendte bivirkninger - Mabthera	32
3.10.3 Ritemvia	32
3.10.3.1 Forbrug - Ritemvia	33
3.10.3.2 Kendte bivirkninger - Ritemvia	33
3.10.4 Rixathon	33
3.10.4.1 Forbrug - Rixathon	33
3.10.4.2 Ikke kendte bivirkninger - Rixathon	34
3.10.4.3 Kendte bivirkninger - Rixathon	34
3.11 Trastuzumab	34
3.11.1 Ukendt produkt - trastuzumab	34
3.11.1.1 Kendte bivirkninger - trastuzumab	34
3.11.2 Ontruzant	35
3.11.2.1 Forbrug - Ontruzant	35
3.11.2.2 Kendte bivirkninger - Ontruzant	35
3.11.3 Herceptin	35
3.11.3.1 Forbrug - Herceptin	36
3.11.3.2 Kendte bivirkninger - Herceptin	36
<b>4 Batchnumre</b>	<b>37</b>
4.1 Evaluering af batchnumre	37



# 1 Introduktion

---

Lægemiddelstyrelsen har særlig fokus på bivirkninger ved udvalgte biologiske lægemidler, herunder formodede bivirkninger ved skift mellem biologiske og biosimilære lægemidler.

I denne publikation er der fokus på perioden 1. januar 2019 til 31. december 2019. I publikationen gennemgås bivirkningsindberetninger relateret til de lægemidler, der har været på 'Listen over udvalgte biologiske lægemidler' i perioden. De præsenterede bivirkningsindberetninger er for den periode i 2019, hvor lægemidlerne har været på listen.

I de tidligere periodiske analyser er der ikke identificeret signaler<sup>1</sup> om nye eller ændrede risici eller andre sikkerhedsproblemstillinger for lægemidler på denne liste.

## 1.1 Lægemidlerne

Nedenfor ses de udvalgte biologiske lægemidler, der har været på listen i hele eller dele af perioden 1. januar 2019 til 31. december 2019. Hvis lægemidler hverken har en dato for tilføjelse eller fjernelse i 2019 har lægemidlet været på i hele perioden.

Tabel 1. Lægemidler på listen over udvalgte biologiske lægemidler.

Lægemiddel	Indholdsstof	Markedsføringsdato	Hvis tilføjet i 2019 (dato)	Hvis fjernet i 2019 (dato)
AMGEVITA	Adalimumab	19-11-2018	12-02-2019	
HUMIRA	Adalimumab	13-10-2003	12-02-2019	
HYRIMOZ	Adalimumab	19-11-2018	12-02-2019	
IMRALDI	Adalimumab	05-11-2018	12-02-2019	
TECENTRIQ	Atezolizumab	06-11-2017		
FASENRA	Benralizumab	12-03-2018		
ZINPLAVA	Bezloutuxumab	13-03-2017		08-04-2019
KYNTHEUM	Brodalumab	11-09-2017		14-10-2019
DARZALEX	Daratumumab	01-08-2016		
DUPIXENT	Dupilumab	18-12-2017		
EMPLICITI	Elotuzumab	06-06-2016		

---

<sup>1</sup> Et signal er information, der antyder en ny potentiel kausal association, eller et nyt aspekt af en kendt association mellem et lægemiddel og én eller flere bivirkninger og som vurderes til at være af tilstrækkelig sandsynlig til at retfærdiggøre bekræftende handlinger.

<b>BENEPALI</b>	Etanercept	29-02-2016		12-02-2019
<b>ENBREL</b>	Etanercept	21-07-2003		12-02-2019
<b>ACCOFIL</b>	Filgrastim	27-02-2017		05-08-2019
<b>NEUPOGEN</b>	Filgrastim	22-04-1991		05-08-2019
<b>NEUPOGEN NOVUM</b>	Filgrastim	12-11-2001		05-08-2019
<b>GONAL-F</b>	Follitropin alfa	12-04-2004		08-04-2019
<b>OVALEAP</b>	Follitropin alfa	04-07-2016		08-04-2019
<b>REKOVELLE</b>	Follitropin delta	27-02-2017		08-04-2019
<b>TREMFYA</b>	Guselkumab	15-01-2018		
<b>ZESSLY</b>	Infliximab	11-03-2019	08-04-2019	
<b>REMICADE</b>	Infliximab	20-09-1999	08-04-2019	
<b>BESPONSA</b>	Inotuzumab ozagimicin	28-08-2017		
<b>TALTZ</b>	Ixekizumab	18-07-2016		08-04-2019
<b>PORTREZZA</b>	Necitumumab	20-06-2016		12-02-2019
<b>REFIXIA</b>	Nonacog betapegol	18-12-2017		
<b>SPINRAZA</b>	Nusinersen	03-07-2017		
<b>OCREVUS</b>	Ocrelizumab	29-01-2018		
<b>LARTRUVO</b>	Olaratumab	05-12-2016		08-04-2019
<b>NATPAR</b>	Parathyroideahormon	03-07-2017		
<b>PELGRAZ</b>	Pegfilgrastim	03-12-2018	05-08-2019	
<b>NEULASTA</b>	Pegfilgrastim	14-04-2003	05-08-2019	
<b>OCTAPLASLG (0)</b>	Plasmaproteinkoagulationsfaktorer, humane, med plasminhæmmer og von Willebrand faktor	07-11-2016		08-04-2019
<b>OCTAPLASLG (A)</b>	Plasmaproteinkoagulationsfaktorer, humane, med plasminhæmmer og von Willebrand faktor	07-11-2016		08-04-2019
<b>OCTAPLASLG (AB)</b>	Plasmaproteinkoagulationsfaktorer, humane, med plasminhæmmer og von Willebrand faktor	07-11-2016		08-04-2019
<b>OCTAPLASLG (B)</b>	Plasmaproteinkoagulationsfaktorer, humane, med plasminhæmmer og von Willebrand faktor	07-11-2016		08-04-2019
<b>CINQAERO</b>	Reslizumab	26-09-2016		12-02-2019

<b>MABTHERA</b>	Rituximab	16-11-1998	
<b>RITEMVIA</b>	Rituximab	18-12-2017	
<b>RIXATHON</b>	Rituximab	08-10-2018	12-02-2019
<b>ADYNOVI</b>	Rurioctocog alfa pegol	26-02-2018	
<b>OBIZUR</b>	Susoctocog alfa	12-09-2016	12-02-2019
<b>ONTRUZANT</b>	Trastuzumab	30-07-2018	
<b>HERCEPTIN</b>	Trastuzumab	25-12-2000	

Alle lægemidlerne på 'Listen over udvalgte biologiske lægemidler' har i denne periode været underlagt skærpet indberetningspligt. Læger, tandlæger og jordemødre har dermed haft pligt til at indberette alle formodede bivirkninger (bortset fra formodede bivirkninger som følge af medicineringsfejl) til Lægemiddelstyrelsen. Læger, tandlæger og jordemødre har også haft en pligt til, så vidt muligt, at oplyse lægemidlets navn og batchnummer i indberetningen. Fra 1. juli 2019 har behandlerfarmaceuter fået samme forpligtelser som læger, tandlæger og jordemødre i forhold til indberetning af formodede bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen, og behandlerfarmaceuter har dermed også været omfattet af skærpet indberetningspligt og pligten til så vidt muligt at oplyse om lægemidlets navn og batchnummer ved indberetninger om biologiske lægemidler på listen fra denne dato.

'Listen over udvalgte biologiske lægemidler' er dynamisk, og nye biologiske lægemidler, inkl. biosimilære lægemidler, bliver inkluderet efterhånden, som de markedsføres og tages i brug. Når nye biosimilære lægemidler bliver markedsført og taget i brug, bliver både lægemidlet og dets referencelægemiddel tilføjet på listen. Lægemiddelstyrelsen vil løbende vurdere, om lægemidlerne skal forblive på listen. Når der i en periode ikke er set signaler om nye eller ændrede risici og/eller meget få bivirkningsindberetninger til trods for et vist forbrug, tages lægemidlerne af listen (dog tidligst to år efter første markedsføringsdato). Den til en hver tid aktuelle liste kan ses på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

Alle lægemidler på 'Listen over udvalgte biologiske lægemidler' er som anført omfattet af skærpet indberetningspligt og fremgår dermed også af fortegnelsen over lægemidler med skærpet indberetningspligt på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside<sup>2</sup>.

## 1.2 Forbrug

For alle de biologiske lægemidler, der fremgår af "Listen over udvalgte biologiske lægemidler" i tabel 1, er forbruget for 2019 gennemgået og sammenholdt med forbruget i 2018. Forbruget i 2019 er også sammenholdt med antallet af indberetninger om formodede bivirkninger for de enkelte lægemidler på listen.

Forbruget præsenteres, så vidt muligt, i DDD (Defineret Døgn Dosis). DDD fastsættes af WHO og svarer til, hvad en gennemsnitlig voksen indtager pr. døgn, hvis lægemidlet indtages for en godkendt indikation. DDD afspejler ikke nødvendigvis den anbefalede daglige dosis, og der kan være tilfælde, hvor lægemidlerne skal anvendes i andre doser end DDD. I de tilfælde, hvor

<sup>2</sup> <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/bivirkninger/biologiske-og-biosimilaere-laegemidler/liste-over-udvalgte-biologiske-laegemidler/>



WHO ikke har tildelt en officiel DDD eller angivet retningslinjer for tildeling af en DDD-værdi, har Sundhedsdatastyrelsen fastsat en national måleværdi (DøgnDosis DK).

Samtidig skal det noteres, at der ikke findes tal for, hvor stor en del af de solgte lægemidler, der er brugt. Salgsdata fra sygehuse er ikke personhenførbare, men indberettes til Lægemiddelstatistikregistret på afdelingsniveau.

# 2

## Resumé

---

I perioden 1. januar 2019 til 31. december 2019 har Lægemiddelstyrelsen modtaget 325 indberetninger om formodede bivirkninger, som vedrører lægemidler på listen: 'Listen over udvalgte biologiske lægemidler'. Indberetningerne omfatter i alt 328 lægemidler på produktniveau. 38% af indberetningerne omhandlede formodede alvorlige bivirkninger.

Ved specifik sagsgennemgang samt gennemgang af de respektive produktresuméer har Lægemiddelstyrelsen vurderet, at størstedelen af indberetningerne omhandler kendte bivirkninger til produkterne.

Lægemiddelstyrelsen har modtaget oplysninger om batchnumre i 75% af indberetningerne. Størstedelen af bivirkningsindberetninger uden batchnummer kommer fra indehaverne af markedsføringstilladelse, hvor det fra Lægemiddelstyrelsens side er lagt til grund og forventes, at indhentelse af batchnummer er forsøgt. Da dette svarer til niveauet for 2017, efter et fald i 2018, finder Lægemiddelstyrelsen, at der ikke på nuværende tidspunkt er et behov at iværksætte en ny informationsindsats med henblik på at få indberettet batchnumre. Lægemiddelstyrelsen vil dog løbende følge udviklingen og vurdere, om der behov for at iværksætte en informationskampagne.

Lægemiddelstyrelsen har identificeret enkelte sikkerhedsproblemstillinger ved biologiske eller biosimilære lægemidler, primært i forbindelse med skift mellem referencelægemidlet og det biosimilære lægemiddel. I disse tilfælde er der foretaget en grundig analyse og iværksat minimeringstiltag med inddragelse af relevante interessenter. Lægemiddelstyrelsen har ikke identificeret signaler om nye eller ændrede risici ved biologiske eller biosimilære lægemidler på listen.

# 3

## Bivirkningsindberetninger

---

Læger, tandlæger, jordemødre og behandlerfarmaceuter skal de første to år fra markedsføringen af et godkendt lægemiddel<sup>3</sup> indberette alle formodede bivirkninger (bortset fra formodede bivirkninger som følge af medicineringsfejl) hos patienter, som de har i behandling eller har behandlet, til Lægemedelstyrelsen. Herefter omfatter indberetningspligten alle alvorlige eller uventede formodede bivirkninger (bortset fra formodede bivirkninger som følge af medicineringsfejl). Alvorlige bivirkninger skal indberettes til Lægemedelstyrelsen senest 15 dage efter, at lægen, tandlægen, behandlerfarmaceuten eller jordemoderen har fået formodning herom.

Lægemedelstyrelsen 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 med skærpet indberetningspligt, hvor læger, tandlæger, jordemødre og behandlerfarmaceuter skal indberette alle formodede bivirkninger (bortset fra formodede fra formodede bivirkninger som følge af medicineringsfejl) er offentliggjort på Lægemedelstyrelsens hjemmeside.

Tabel 2. Antal indberetninger af formodede bivirkninger, samt forbrug, til produkter på 'Listen over udvalgte biologiske lægemidler' i perioden 1. januar 2019 til 31. december 2019. Antal bivirkningsindberetninger dækker kun indberetninger modtaget i de perioder hvor lægemidlerne har været på listen (se Tabel 1).

\*Kilde: Sundhedsdatastyrelsen, Lægemedelregistret.

Lægemeddel	Indholdsstof	Antal indberetninger	Herunder antal alvorlige	Forbrug 2019*
IMRALDI	Adalimumab	66	10	926.366 DDD
ZESLY	Infliximab	53	33	3.287.623 DDD
HYRIMOZ	Adalimumab	50	13	818.587 DDD
DUPIXENT	Dupilumab	34	9	75.995 DDD
HUMIRA	Adalimumab	26	14	96.289 DDD
OCREVUS	Ocrelizumab	39	10	250.768 DDD
MABTHERA	Rituximab	7	6	3.585 g aktivt stof
REMICADE	Infliximab	5	5	81.212 DDD
RIXATHON	Rituximab	9	5	2.155 g aktivt stof
RITEMVIA	Rituximab	5	3	5.078 g aktivt stof
AMGEVITA	Adalimumab	2	0	124.068 DDD
DARZALEX	Daratumumab	6	5	6.967 g aktivt stof
RITEMVIA	Rituximab	3	2	5.078 g aktivt stof

---

<sup>3</sup> Der gælder særlige regler for generiske lægemidler, se § 4, stk. 4, i bekendtgørelse nr. 1823 af 15. december 2015 (som ændret ved BEK 1771 af 18. december 2018) om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m.

<b>SPINRAZA</b>	Nusinersen	2	2	7.200 DDD
<b>KYNTHEUM</b>	Brodalumab	2	1	4.396 DDD
<b>ONTRUZANT</b>	Trastuzumab	2	2	6.005 g aktivt stof
<b>HERCEPTIN</b>	Trastuzumab	2	1	114 g aktivt stof
<b>PELGRAZ</b>	Pegfilgrastim	1	1	196.500 DDD

Bivirkninger indberettes til og registreres i Lægemiddelstyrelsens bivirkningsdatabase, 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 defineret 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 fødselsskade. Alle Bivirkninger i en indberetning klassificeres som alvorlige, hvis blot én formodet bivirkning i indberetningen opfylder et alvorlighedskriterie.

Lægemiddelstyrelsen har i perioden 1. januar 2019 til 31. december 2019 modtaget i alt 325 indberetninger om formodede bivirkninger ved de biologiske/biosimilære lægemidler, der er listet i tabel 1. Indberetningerne omfatter i alt 328 lægemidler på produktniveau. (Tabel 2). Lægemiddelstyrelsen har modtaget 124 alvorlige bivirkningsindberetninger i perioden svarende til 38%. 7 af disse indberetninger omhandler hændelsesforløb med dødeligt udfald.

Der er i perioden ikke modtaget indberetninger om formodede bivirkninger vedrørende følgende lægemidler på listen:

Accofil, Adynovi, Benepali, Besponsa, Cinqaero, Empliciti, Enbrel, Fasenra, Gonal F, Lartruvo, Natpar, Neulasta, Neupogen, Obizur, Octaplast (0, A, AB, B), Ovaleap, Portrezza, Refixia, Rekovelle, Tecentriq, Tremfya og Zinplava. For størstedelen af disse lægemidler er det gældende at forbruget i 2019 har været minimalt.

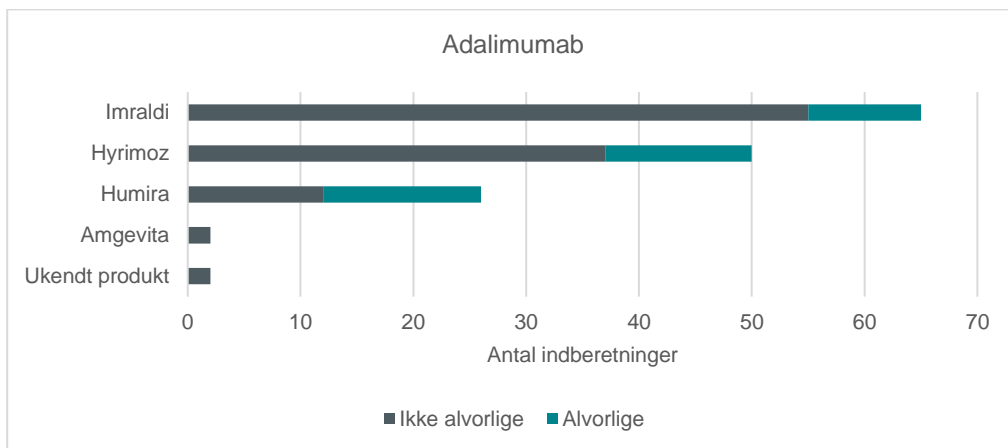
Ved præsentationen grupperes indberetningerne efter en vurdering af, om bivirkningerne er kendte eller ej. Ved en kendt bivirkning forstås en bivirkning, der fremgår af produktresuméet. Lægemiddelstyrelsen vurderer, at alle kendte formodede bivirkninger kan relateres til behandlingerne. Hvis en bivirkning ikke fremgår af produktresuméet vurderes årsagssammenhængen ud fra kriterierne fastsat i WHO-UMC systemet<sup>4</sup>.

### 3.1 Adalimumab

Adalimumab er et rekombinant humant monoklonalt antistof, der er indiceret til behandling af bl.a. juvenil idiopatisk arthritis, rheumatoid artrit, psoriasisartrit, psoriasis m.fl. Adalimumab er markedsført under forskellige handelsnavne: Humira fra 13. oktober 2013, Imraldi fra 5. november 2018, Hyrimoz fra 19. november 2018 og Amgevita fra 19. november 2018.

<sup>4</sup> [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/WHOcausality\\_assessment.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf)

På indholdsstofsniveau har Lægemiddelstyrelsen modtaget i alt 182 bivirkningsindberetninger om Adalimumab, hvoraf 44 er alvorlige. Indberetningerne omhandler produkterne Amgevita, Humira, Hyrimoz og Imraldi. Fordelingen kan ses af Figur 1.



Figur 1. Indberetninger om formodede bivirkninger modtaget i perioden 12. februar 2019 til 31. december 2019 på adalimumab

### 3.1.1 Ukendt produkt - adalimumab

I 2 indberetninger omhandlende adalimumab har det ikke været muligt at identificere det mistænkte lægemiddel. De to indberetninger omhandler i alt 2 formodede ikke alvorlige bivirkninger.

	Formodede alvorlige bivirkninger	Formodede ikke alvorlige bivirkninger
<b>Kendte bivirkninger</b>	0	1
<b>Ikke kendte bivirkninger</b>	0	1

#### 3.1.1.1 Ikke kendt bivirkning - adalimumab

##### Ikke alvorlige indberetninger

Indberetningen omhandler en patient der udvikler misfarvning af tænderne efter behandling med adalimumab (ukendt produkt). Misfarvning af tænderne er ikke en kendt bivirkning, der er beskrevet i produktresumeerne for godkendte lægemidler, der indeholder adalimumab. Grundet få informationer i sagen har det ikke været muligt for Lægemiddelstyrelsen af foretage en fyldestgørende vurdering af indberetningen.

#### 3.1.1.2 Kendte bivirkninger - adalimumab

##### Ikke alvorlige indberetninger

For adalimumab er der indberettet 1 formodede ikke alvorlige bivirkning, der vurderes kendt ud fra en specifik sagsgennemgang samt en gennemgang af produktresumeerne. Denne indberetning omhandler feber.

### 3.1.2 Bivirkninger i forbindelse med substitution - adalimumab

Fra januar 2019 blev patienter, der var i adalimumab-behandling, skiftet fra Humira til enten Hyrimoz eller Imraldi efter en udbudsrunde i regionerne. I denne forbindelse har Lægemiddelstyrelsen modtaget 45 indberetninger om formodede bivirkninger, der er opstået i dette skift, primært fra Humira til Imraldi. Størstedelen af disse bivirkninger omhandler smerter ved injektion. Det er en kendt bivirkning for begge lægemidler og kan både skyldes et øget volumen samt et højere indhold af potentielt sviende hjælpestoffer sammenlignet med Humira. I forbindelse med anbefalingen af disse præparater, har Medicinrådet haft disse potentielle problematikker med i overvejelserne. Størstedelen af indberetningerne er modtaget til og med juni 2019, hvorefter der kun er modtaget 3 indberetninger i resten af 2019.

### 3.1.3 Amgevita

Amgevita har været på listen over udvalgte biologiske lægemidler siden 12. februar 2019. I denne periode har Lægemiddelstyrelsen modtaget 2 indberetninger om Amgevita. De 2 indberetninger omhandler i alt 7 formodede ikke alvorlige bivirkninger.

	<b>Formodede alvorlige bivirkninger</b>	<b>Formodede ikke alvorlige bivirkninger</b>
<b>Kendte bivirkninger</b>	0	4
<b>Ikke kendte bivirkninger</b>	0	3

#### 3.1.3.1 Forbrug - Amgevita

I 2019 lå forbruget på 124.068 DDD. Antallet af indberettede formodede bivirkninger vurderes at være lavt set i forhold til forbrugstallet. Forbruget kan ikke sammenlignes med tidligere års forbrug, da produktet først er taget i brug i 2019.

#### 3.1.3.2 Ikke kendte bivirkninger - Amgevita

##### **Ikke alvorlige indberetninger**

Én indberetning omhandler flere fejl ved pennen, der medførte en underdosering af lægemidlet. Patienten oplevede ikke yderligere konsekvenser af underdoseringen. Der var således ikke opstået en bivirkning<sup>5</sup> ved anvendelsen af lægemidlet.

#### 3.1.3.3 Kendte bivirkninger - Amgevita

---

<sup>5</sup> Ved en bivirkning til et lægemiddel til mennesker forstås en skadelig og utilsigtet reaktion på et lægemiddel.

### **Ikke alvorlige indberetninger**

For Amgevita er der indberettet 4 formodede ikke alvorlige bivirkninger, der alle vurderes at være kendte bivirkninger til lægemidlet ud fra en specifik sagsgennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse indberetninger omhandler smerter ved injektion, rødme på injektionsstedet og papler på injektionsstedet.

#### 3.1.4 Humira

Humira har været på listen over udvalgte biologiske lægemidler siden 12. februar 2019. I denne periode har Lægemiddelstyrelsen modtaget 26 bivirkningsindberetninger om Humira, hvoraf 14 er alvorlige. De 26 indberetninger omhandler i alt 53 formodede alvorlige bivirkninger og 26 formodede ikke alvorlige bivirkninger.

	<b>Formodede alvorlige bivirkninger</b>	<b>Formodede ikke alvorlige bivirkninger</b>
<b>Kendte bivirkninger</b>	41	12
<b>Ikke kendte bivirkninger</b>	12	14

##### 3.1.4.1 Forbrug - Humira

I 2019 lå forbruget på 96.289 DDD. Antallet af indberettede formodede bivirkninger vurderes at være lavt set i forhold til forbrugstallet. Sammenlignet med forbruget i 2018, der var på 1.175.200 DDD, er der sket et stort fald i forbruget. Det kan dog forklares med det regionale udbud, hvorefter patienter, som var i behandling med Humira, er skiftet til Imraldi og Hyrimoz. Forbruget af Imraldi og Hyrimoz er tilsvarende øget.

##### 3.1.4.2 Ikke kendte bivirkninger - Humira

### **Alvorlige indberetninger**

En indberetning omhandler en patient behandlet med Humira, der udvikler svaghed, svimmelhed samt uspecificeret kræft 12 år efter, at behandlingen med Humira startede. Det er ikke muligt i denne sag at foretage en vurdering af årsagssammenhæng, da der kun er begrænsede oplysninger til rådighed. Det kan dog ikke afvises, at Humiras immunmodulerende effekt kan have haft indflydelse på udviklingen af kræft, da det er kendt at behandling med Humira kan medføre nogle former for kræft.

En indberetning omhandler udvikling af kromosomfejl (trisomi 9), samt svære misdannelser hos et foster, hvor moren behandles med Humira. Lægemiddelstyrelsen vurderer en årsagssammenhæng som mulig. Alderen på moren er ukendt, hvorfor Lægemiddelstyrelsen ikke kan vurdere, om der har været en øget baggrundsrisiko for misdannelser på grund af høj alder.

En indberetning omhandler en patient der under behandlingen med Humira udvikler type 2 diabetes efter 3 års behandling. Lægemiddelstyrelsen vurderer, at en årsagssammenhæng mindre sandsynlig.

### **Ikke alvorlige indberetninger**

En indberetning omhandler en patient, der efter behandling med Humira oplevede tandproblemer, med knækkede tænder, plomber der faldt ud, smerter ved sammenbid m.m. Disse tand-

problematikker var dog allerede opstået forud for behandlingen med Humira, hvorfor Lægemiddelstyrelsen finder, at en årsagssammenhæng er usandsynlig. Yderligere er der i én anden indberetning indberettet parodontose, hvor sammenhæng med behandlingen ligeledes findes usandsynlig.

Én indberetning omhandler hallucinationer samt mental påvirkning. Oplysningerne i sagen er meget sparsomme, hvorfor det ikke har været muligt for Lægemiddelstyrelsen at foretage en vurdering af en mulig årsagssammenhæng mellem de ikke kendte bivirkninger og Humira.

Én indberetning omhandler mareridt. Da angst er en kendt bivirkning vurderes en sammenhæng mellem den indberettede bivirkning og behandling med Humira som sandsynlig.

### 3.1.4.3 Kendte bivirkninger - Humira

#### **Alvorlige indberetninger**

For Humira er der indberettet 41 formodede alvorlige bivirkninger, der enten vurderes at være kendte bivirkninger til lægemidlet eller relaterede til en kendt bivirkning ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omfatter nyrepåvirkninger (inkl. nyrecancer), depression, infektioner, blodpropper, dysplasi af penis, abscesser, kvalme, perifere ødemer, dermatitis, hypertension, multiple sclerosis, Epstein-barr infektion, neoplasier og tuberkulose.

#### **Ikke alvorlige indberetninger**

For Humira er der indberettet 12 formodede ikke alvorlige bivirkninger, der enten vurderes at være kendte bivirkninger til lægemidlet eller relaterede til en kendt bivirkning ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omfatter forhøjede leverenzymer, blå mærker, søvnpåvirkning, svimmelhed og depression.

### 3.1.5 Hyrimoz

Hyrimoz har været på listen over udvalgte biologiske lægemidler siden 12. februar 2019. I denne periode har Lægemiddelstyrelsen modtaget 50 indberetninger om Hyrimoz, hvoraf 13 er alvorlige. De 50 indberetninger omhandler i alt 30 formodede alvorlige bivirkninger og 83 formodede ikke alvorlige bivirkninger.

	<b>Formodede alvorlige bivirkninger</b>	<b>Formodede ikke alvorlige bivirkninger</b>
<b>Kendte bivirkninger</b>	30	74
<b>Ikke kendte bivirkninger</b>	0	9

#### 3.1.5.1 Forbrug - Hyrimoz

I 2019 var forbruget på 818.587 DDD. Antallet af indberettede formodede bivirkninger vurderes at være lavt set i forhold til forbrugstallet. Det store forbrug er forventeligt efter udbudsrunder i regionerne, hvor patienter, som var i behandling med Humira, skiftede til enten Imraldi eller Hyrimoz. Stigningen i forbruget er dog højere end selve skiftet fra Humira. Dette skyldes at adalimumab i forbindelse med skiftet nu er førstevalg til behandling af nye reumatologiske patienter.



### 3.1.5.2 Ikke kendte bivirkninger - Hyrimoz

#### **Ikke alvorlige indberetninger**

Én indberetning omhandler en patient, der oplevede forhøjet jernniveau sammen med en mindre række kendte bivirkninger (ledsmerter og træthed). Lægemiddelstyrelsen har fundet det mindre sandsynligt, at det forhøjede jernniveau skyldes lægemidlet.

Én indberetning omhandler en patient, der oplevede en længerevarende effekt af lokalbedøvelse i mundhulen. Lægemiddelstyrelsen har fundet, at interaktion mellem Hyrimoz og lokalbedøvelse er mindre sandsynlig.

### 3.1.5.3 Kendte bivirkninger - Hyrimoz

#### **Alvorlige indberetninger**

For Hyrimoz er der indberettet 29 formodede alvorlige bivirkninger, der enten vurderes at være kendte bivirkninger til lægemidlet eller relaterede til en kendt bivirkning ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omhandler muskelsmerter, muskelkramper, urinvejsinfektioner med dertilhørende symptomer, anæmi, lungebetændelse, paræstesi, hoste, alopeci, kræft, cellulitis samt erektil dysfunktion.

#### **Ikke alvorlige indberetninger**

For Hyrimoz er der indberettet 74 formodede ikke alvorlige bivirkninger, der enten vurderes at være kendte bivirkninger til lægemidlet eller relaterede til en kendt bivirkning ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omfatter gangforstyrrelser, smerter, udslæt, mavesmerter, kvalme, erektil dysfunktion, hovedpine, synsforstyrrelser, smerter på injektionsstedet, hoste, galdesten, psoriasis, konjunktivitis med flere.

### 3.1.6 Imraldi

Imraldi har været på listen over udvalgte biologiske lægemidler siden 12. februar 2019. I denne periode har Lægemiddelstyrelsen modtaget 66 bivirkningsindberetninger om Imraldi, hvoraf 10 er alvorlige. De 66 indberetninger omhandler i alt 19 formodede alvorlige bivirkninger og 92 formodede ikke alvorlige bivirkninger.

	<b>Formodede alvorlige bivirkninger</b>	<b>Formodede ikke alvorlige bivirkninger</b>
<b>Kendte bivirkninger</b>	14	79
<b>Ikke kendte bivirkninger</b>	5	13

#### 3.1.6.1 Forbrug - Imraldi

I 2019 var forbruget på 926.336 DDD. Antallet af indberettede formodede bivirkninger vurderes at være lavt set i forhold til forbrugstallet. Det store forbrug er forventeligt efter udbudsrunder i regionerne, hvorefter patienter, som var i behandling med Humira, skiftede til enten Imraldi eller Hyrimoz. Stigningen i forbruget er dog højere end selve skiftet fra Humira. Dette skyldes at adalimumab i forbindelse med skiftet nu er førstevalg til behandling af nye reumatologiske patienter.

### 3.1.6.2 Ikke kendte bivirkninger – Imraldi

#### **Alvorlige indberetninger**

Én indberetning omhandler en patient, der dagen efter opstart af Imraldi udvikler en blodprop i hjernen. Grunden den tidsmæssige sammenhæng kan en sammenhæng med lægemidlet ikke afvises. Årsagssammenhængen vurderes dog som mindre sandsynlig, da patienten havde en sygdomshistorik med (tidligere) blodpropper i hjernen.

Én indberetning omhandler svaghed, svimmelhed og diarre som følge af behandling med Imraldi. Efter opfølgning hos patientens egen læge, vurderer Lægemedelstyrelsen, at en sammenhæng er mindre sandsynlig, da patienten efterfølgende har haft lignende nervøst betingede reaktioner på andre lægemidler.

#### **Ikke alvorlige indberetninger**

Én indberetning omhandler tandpine hos en patient få dage efter behandlingen med Imraldi er opstartet. Lægemedelstyrelsen finder, at en årsagssammenhæng er mindre sandsynlig.

Én indberetning omhandler en patient, der udviklede diarre sammen med en række kendte bivirkninger fra GI-kanalen. Lægemedelstyrelsen vurderer, at en årsagssammenhæng er mulig.

Én indberetning omhandler en patient, der udviklede angst for injektionen. Dette vurderer Lægemedelstyrelsen til at være en mindre sandsynlig bivirkning til lægemidlet, men til at skyldes andre omstændigheder.

Én indberetning omhandler ledsmerter hos en patient i behandling med Imraldi til rheumatoid arthritis. Lægemedelstyrelsen vurderer, at der er tale om et gennembrud af grundsygdommen, frem for en bivirkning til lægemidlet. En anden patient oplever hævelser af led efter behandling. Dette vurderer Lægemedelstyrelsen som en sandsynlig bivirkning til behandlingen med Imraldi. I sagerne kan det dog ikke afvises at der er tale om en aftagende effekt af lægemidlet.

To bivirkningsindberetninger omhandler tørhed af hud og slimhinder. En sammenhæng til behandlingen vurderes at være sandsynlig.

Én indberetning omhandler mareridt. En sammenhæng til behandlingen vurderes at være sandsynlig.

### 3.1.6.3 Kendte bivirkninger - Imraldi

#### **Alvorlige indberetninger**

For Imraldi er der indberettet 14 formodede alvorlige bivirkninger, der enten vurderes at være kendte bivirkninger til lægemidlet eller relaterede til en kendt bivirkning ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse formodede bivirkninger er angiodem, vejtrækningsbesvær, generaliseret kløe, muskelsmerter, kvalme, tarmperforation, pankreatitis, paræstesi samt kræft.

#### **Ikke alvorlige indberetninger**

For Imraldi er der indberettet 79 formodede ikke alvorlige bivirkninger, der enten vurderes at være kendte bivirkninger til lægemidlet eller relaterede til en kendt bivirkning ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omfatter primært smerter på injektionsstedet (gennemgået i afsnit 3.1.1), hovedpine, udslæt, mavesmerter og psoriasis.

## 3.2 Brodalumab

Brodalumab er et rekombinant humant monoklonalt antistof, der er indiceret til systemisk behandling af moderat til svær plaque-psoriasis hos voksne patienter. Brodalumab er markedsført under handelsnavnet Kyntheum fra september 2017.

### 3.2.1 Kyntheum

Kyntheum har været på listen over udvalgte biologiske lægemidler i perioden 1. januar 2019 – 14. oktober 2019. I denne periode har Lægemiddelstyrelsen modtaget 4 indberetninger om Kyntheum, hvoraf 1 er alvorlig. De to indberetninger omhandler i alt 2 formodede alvorlige bivirkninger og 5 formodede ikke alvorlige bivirkninger.

	Formodede alvorlige bivirkninger	Formodede ikke alvorlige bivirkninger
Kendte bivirkninger	0	2
Ikke kendte bivirkninger	2	3

#### 3.2.1.1 Forbrug - Kyntheum

I 2019 lå forbruget på 4.396 DDD. Antallet af indberettede formodede bivirkninger vurderes at være lavt set i forhold til forbrugstallet. I 2018 lå forbruget på ca. 4.000 DDD, og forbruget vurderes derfor stabilt sammen med antallet af bivirkninger (2 i 2018).

#### 3.2.1.2 Ikke kendte bivirkninger - Kyntheum

##### Alvorlige indberetninger

Én indberetning omhandler en patient med psoriasisartrit, udvikler perifere ledsymptomer samt feber, der ellers ikke tidligere har været oplevet. Det kan ikke afvises, at symptomerne er relateret til behandling med Kyntheum, da ledsmerter er en kendt bivirkning. Der kan dog også være tale om sygdomsprogression.

##### Ikke alvorlige indberetninger

Én indberetning omhandler udvikling af overfladisk sår dannelse bilateralt i øjenkrogen med rødme og ømhed, gennem et par måneder. Patienten er tidligere kendt med regnbuehindebetændelse, der på bivirkningstidspunktet findes uden aktivitet. Sår dannelse i øjenregionen er ikke en kendt bivirkning for Kyntheum. En årsagssammenhæng med behandlingen vurderes som mulig.

#### 3.2.1.3 Kendte bivirkninger - Kyntheum

##### Ikke alvorlige indberetninger

For Kyntheum er der indberettet 2 formodede ikke alvorlige bivirkninger, der enten vurderes at være kendte bivirkninger til lægemidlet eller relaterede til en kendt bivirkning ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresuméet. Begge disse formodede bivirkninger omhandler udvikling af kvalme.

### 3.3 Daratumumab

Daratumumab er et rekombinant humant monoklonalt antineoplastisk antistof, indiceret til behandling af myelomatose. Daratumumab er markedsført under handelsnavnet Darzalex fra 1. august 2018.

#### 3.3.1 Darzalex

Darzalex har i 2019 været på listen over udvalgte biologiske lægemidler i perioden 1. januar 2019 – 31. december 2019. I denne periode har Lægemiddelstyrelsen modtaget 6 bivirkningsindberetninger om Darzalex, hvoraf 5 er alvorlige. De 6 indberetninger omhandler i alt 5 formodede alvorlige bivirkninger og 2 formodede ikke alvorlige bivirkninger.

	Formodede alvorlige bivirkninger	Formodede ikke alvorlige bivirkninger
Kendte bivirkninger	4	1
Ikke kendte bivirkninger	1	1

##### 3.3.1.1 Forbrug - Darzalex

I 2019 lå forbruget på 6.967 DDD. Antallet af indberettede formodede bivirkninger vurderes at være lavt set i forhold til forbrugstallet. Sammenlignet med forbruget i 2018 er der set en fordobling af forbruget, mens der har været et konstant antal bivirkningsindberetninger.

##### 3.3.1.2 Ikke kendte bivirkninger - Darzalex

###### Alvorlige indberetninger

Én indberetning omhandler udvikling af carcinom i pankreas under behandling med Darzalex. En årsagssammenhæng mellem lægemidlet og den indberettede bivirkning kan ikke udelukkes.

###### Ikke alvorlige indberetninger

Én indberetning omhandler en patient med myelomatose samt terminalt nyresvigt, der ophober væske ved behandling med Darzalex. Lægemiddelstyrelsen vurderer at der ikke er tale om en bivirkning til lægemidlet, men at væskeophobningen skyldes det underliggende nyresvigt.

##### 3.3.1.3 Kendte bivirkninger - Darzalex

###### Alvorlige indberetninger

For Darzalex er der indberettet 4 formodede alvorlige bivirkninger, der enten vurderes at være kendte bivirkninger til lægemidlet eller relaterede til en kendt bivirkning ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omhandler neutropeni, diarre samt feber.

###### Ikke alvorlige indberetninger

For Darzalex er der indberettet 1 formodet ikke alvorlig bivirkning, der vurderes at være en kendt bivirkning eller relateret til en kendt bivirkning ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Denne omhandler vejtrækningsbesvær.

## 3.4 Dupilumab

Dupilumab er et humant monoklonalt antistof, der er indiceret til behandling af atopisk dermatitis og astma. Dupilumab er markedsført under handelsnavnet Dupixent fra 18. december 2017.

### 3.4.1 Dupixent

Dupixent har i 2019 været på listen over udvalgte biologiske lægemidler i perioden 1. januar 2019 – 31. december 2019. I denne periode har Lægemedelstyrelsen modtaget 34 bivirkningsindberetninger om Dupixent, hvoraf 9 er alvorlige. De 34 indberetninger omhandler i alt 30 formodede alvorlige bivirkninger og 40 formodede ikke alvorlige bivirkninger.

	Formodede alvorlige bivirkninger	Formodede ikke alvorlige bivirkninger
Kendte bivirkninger	15	19
Ikke kendte bivirkninger	15	21

#### 3.4.1.1 Forbrug - Dupixent

I 2019 lå forbruget på 75.995 DDD. Antallet af indberettede formodede bivirkninger vurderes at være lavt set i forhold til forbrugstallet. Forbruget er halveret set i forhold til forbruget fra 2018, og der er en mindre stigning i antallet af bivirkningsindberetninger, hvorfor Lægemedelstyrelsen har valgt at beholde lægemidlet på listen.

#### 3.4.1.2 Ikke kendte bivirkninger - Dupixent

##### Alvorlige indberetninger

Én indberetning omhandler en patient, der i forbindelse med behandling med Dupixent oplever en række kendte og ikke kendte bivirkninger. Patienten oplever hypotension og føler sig tæt på at besvime. Ligeledes oplever patienten en nedsat sårheling efter opstart. Lægemedelstyrelsen vurderer hypotension og nærbesvimelse som mulige bivirkninger, mens den nedsatte sårheling vurderes mindre sandsynlig.

To indberetninger omhandler patienter, der udvikler neutropeni i forbindelse med behandling af Dupixent. Det kan ikke afvises, at lægemidlet har været årsagen til bivirkningerne.

To indberetninger omhandler patienter, der udvikler hjertesvigt. Lægemedelstyrelsen vurderer at det er mindre sandsynligt, at lægemidlet er årsagen til bivirkningen grundet underliggende tilstande såsom sepsis, diabetes samt hypertension.

##### Ikke alvorlige indberetninger

Én indberetning omhandler udvikling af alopeci hos en patient under behandling med Dupixent. Lægemedelstyrelsen vurderer, at en årsagssammenhæng med lægemidlet er mulig.

To indberetninger omhandler patienter, der oplevede madlede under deres behandling. Også her finder Lægemiddelstyrelsen, en årsagssammenhæng med behandlingen er mulig. Yderligere oplevede patienterne henholdsvis acne og kvalme, hvilke ligeledes findes at have en mulig årsagssammenhæng til behandlingen.

Én indberetning omhandler en patient, der samtidig med kendte bivirkninger (tørre øjne samt røde øjne), yderligere oplever irritation og ændret adfærd. Det vurderes, at irritationen kan være relateret til de kendte bivirkninger.

Én indberetning omhandler udvikling af herpes zoster hos en patient under behandling med Dupixent. Patienten udvikler ligeledes andre hudrelaterede bivirkninger, herunder udslæt og sår. Lægemiddelstyrelsen kan ikke afvise en årsagssammenhæng med behandlingen.

Én indberetning omhandler udvikling af malignt melanom hos en patient under behandling med Dupixent. En årsagssammenhæng med lægemidlet kan ikke afvises.

Én indberetning omhandler en patient, der oplevede mavesmerter, ubehag samt kløe. Mavesmerterne og ubehaget vurderes at være sandsynlige bivirkninger til behandlingen med lægemidlet, mens kløen vurderes, at skyldes en manglende kontrol at den atopiske dermatitis som patienten behandles for.

Én indberetning omhandler en patient, der udvikler psoriasis få måneder efter opstart af behandling med Dupixent. Lægemiddelstyrelsen finder det sandsynligt, at lægemidlet kan have medført bivirkningen.

Én indberetning omhandler udviklingen af folliculitis hos en patient i behandling med Dupixent. I denne sag vurderes sammenhængen mellem lægemidlet og den indberettede bivirkning for sandsynlig.

I tre indberetninger har det ikke været muligt for Lægemiddelstyrelsen at vurdere sammenhængen mellem lægemidlet og indberettede bivirkninger grundet for få tilgængelige oplysninger. Disse tre sager omhandler bivirkningerne migræne, urticaria og vægtøgning.

### 3.4.1.3 Kendte bivirkninger - Dupixent

#### **Alvorlige indberetninger**

For Dupixent er der indberettet 15 formodede alvorlige bivirkninger, der enten vurderes at være kendte til lægemidlet eller relaterede til en kendt bivirkning ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omhandler øjenproblematikker samt bivirkninger på injektionsstedet.

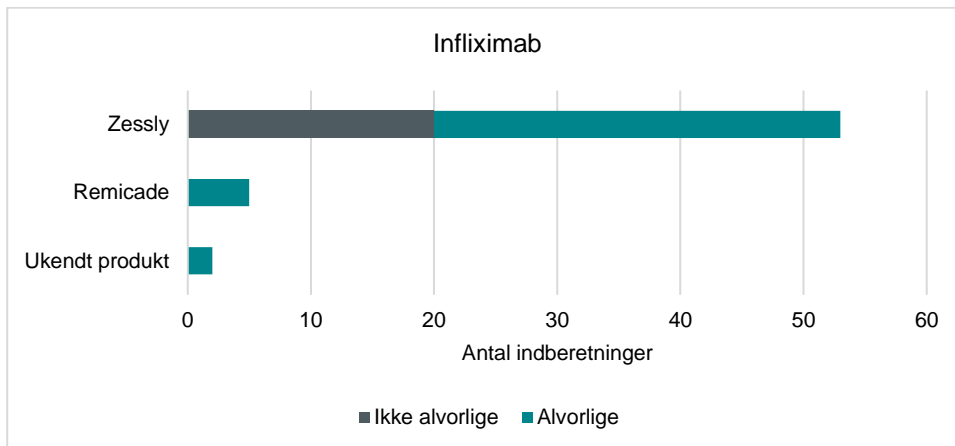
#### **Ikke alvorlige indberetninger**

For Dupixent er der indberettet 19 formodede ikke alvorlige bivirkninger, der enten vurderes at være kendte bivirkninger til lægemidlet eller relaterede til en kendt bivirkning ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omfatter oral herpes, konjunktivitis, øjenlågsbetændelse, hovedpinde, øjentørhed, øjenirritation, rødmen i øjne, smerter på injektionsstedet samt serumsyge.

## 3.5 Infliximab

Infliximab er et kimerisk monoklonalt antistof, der er indiceret til behandling af rheumatoid arthritis, crohns sygdom, colitis ulcerosa, psoriasis m.fl. Infliximab er markedsført som bl.a. Remicade fra 20. september 1999 og Zessly fra 11. april 2019.

På indholdsstofs niveau har Lægemiddelstyrelsen modtaget 60 indberetninger omhandler Infiximab, hvoraf 40 er alvorlige. Indberetningerne omhandler produkterne Zessly og Remicade., som har været på listen i perioden. I 5 indberetninger har det ikke været muligt at identificere produktet. Fordelingen kan ses af Figur 2.



Figur 2. Indberetninger om formodede bivirkninger modtaget i perioden 8. april 2019 til 31. december 2019 på infiximab

### 3.5.1 Ukendt produkt - infiximab

I 2 indberetninger omhandler infiximab har det ikke været muligt at identificere det mistænkte lægemiddel. De 2 indberetninger omhandler i alt 3 formodede alvorlige bivirkninger. Bivirkningerne er holdt op imod produktresuméerne for godkendte lægemidler indeholdende infiximab.

	Formodede alvorlige bivirkninger	Formodede ikke alvorlige bivirkninger
<b>Kendte bivirkninger</b>	3	0
<b>Ikke kendte bivirkninger</b>	0	0

#### 3.5.1.1 Kendte bivirkninger - infiximab

##### Alvorlige indberetninger

For infiximab (ukendt produkt) er der indberettet 3 formodede alvorlige bivirkninger, der enten vurderes kendte bivirkninger til lægemidlet eller relateret til en kendt bivirkning ud fra en sags-specifik gennemgang samt en gennemgang af produktresuméerne. Disse omhandler optisk neuritis, blindhed og ledsmerter.

### 3.5.2 Zessly

Zessly har i 2019 været på listen over udvalgte biologiske lægemidler i perioden 8. april 2019 – 31. december 2019. I denne periode har Lægemiddelstyrelsen modtaget 53 indberetninger om Zessly, hvoraf 33 er alvorlige. De 53 indberetninger omhandler i alt 120 formodede alvorlige bivirkninger og 42 formodede ikke alvorlige bivirkninger.

	Formodede alvorlige bivirkninger	Formodede ikke alvorlige bivirkninger
Kendte bivirkninger	119	41
Ikke kendte bivirkninger	1	1

### 3.5.2.1 Infusionsreaktioner - Zessly

Lægemedelstyrelsen har i 2019 modtaget 28 indberetninger omhandlende infusionsreaktioner under behandling med Zessly, samt henvendelser fra bivirkningsmanagerfunktionen i Region H om samme problematik. Infusionsreaktioner er en kendt bivirkning, der er beskrevet i lægemidlets produktresumé.

Lægemedelstyrelsen rettet henvendelse til markedsføringstilladelsesindehaveren for at få undersøgt de berørte batchnumre. Denne undersøgelse viste intet unormalt. I undersøgelsen af årsagen til disse reaktioner blev det belyst, at der var behov for information om, at produktet skal rekonstitueres anderledes end de tidligere infliximabprodukter, der har været brugt, grundet et andet undertryk i flasken.

I denne forbindelse har både Region H og Lægemedelstyrelsen været i dialog med Amgros, hvorfra der via markedsføringsindehaveren blev udarbejdet dansk uddannelsesmateriale til det relevante sundhedspersonale. Dette uddannelsesmateriale bestod bl.a. af en video om selve rekonstitueringsprocessen. Uddannelsesmaterialet er sendt ud til alle landets sygehusapoteker, der står for den videre distribution til relevante afdelinger.

### 3.5.2.2 Forbrug - Zessly

I 2019 lå forbruget på 3.287.623 DDD. Antallet af indberettede formodede bivirkninger vurderes at være lavt set i forhold til forbrugstallet. Da Zessly først er markedsført i 2019 foreligger der ikke forbrugsdata til sammenligning. Antallet af bivirkningsindberetninger på Zessly er højere end Lægemedelstyrelsen tidligere har modtaget om andre infliximab-produkter. Dette skyldes et større antal indberetninger om infusionsreaktioner.

### 3.5.2.3 Ikke kendte bivirkninger - Zessly

#### **Alvorlige indberetninger**

I én indberetning er det indrapporteret at patienten udviklede blærekræft få måneder efter opstart af Zessly. Lægemedelstyrelsen finder det mindre sandsynligt, at lægemidlet er årsagen til bivirkningen.

#### **Ikke alvorlige indberetninger**

I én indberetning udvikler en patient trykken for brystet. Lægemedelstyrelsen vurderer, at det er sandsynligt, at denne bivirkning er relateret til behandlingen med Zessly,



### 3.5.2.4 Kendte bivirkninger - Zessly

#### Alvorlige indberetninger

For Zessly er der indberettet 119 formodede alvorlige bivirkninger, der enten vurderes at være kendte bivirkninger til lægemidlet eller relaterede til en kendt bivirkning ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omhandler primært de i 3.5.2.1 beskrevne infusionsreaktioner med dertilhørende symptomer såsom rødme, kvalme, opkast, hedeture, brystmerter og vejrtrækningsbesvær. Yderligere er der indberettet leverpåvirkning, depression samt lungebetændelse.

#### Ikke alvorlige indberetninger

For Zessly er der indberettet 41 formodede ikke alvorlige bivirkninger, der enten vurderes at være kendte til lægemidlet eller relaterede til en kendt bivirkning ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omfatter udslæt, ubehag i brystet, infektioner, diarre, ledsmerter, rastløshed, mavesmerter, svimmelhed, kvalme, øget svedtendens, paræstesier, rygmerter og neuropati.

### 3.5.3 Remicade

Remicade har i 2019 været på listen over udvalgte biologiske lægemidler i perioden 8. april 2019 – 31. december 2019. I denne periode har Lægemiddelstyrelsen modtaget 5 indberetninger om Remicade, hvoraf alle er alvorlige. De 5 indberetninger omhandler i alt 9 formodede alvorlige bivirkninger.

	Formodede alvorlige bivirkninger	Formodede ikke alvorlige bivirkninger
Kendte bivirkninger	2	0
Ikke kendte bivirkninger	7	0

#### 3.5.3.1 Forbrug - Remicade

I 2019 lå forbruget på 81.121 DDD. Antallet af indberettede formodede bivirkninger vurderes at være lavt set i forhold til forbrugstallet. Forbruget er stabilt sammenlignet med forbruget i 2018.

#### 3.5.3.2 Ikke kendte bivirkninger - Remicade

##### Alvorlige indberetninger

Én indberetning omhandler en patient, der udviklede monoparase 3,5 år efter opstart af behandlingen med Remicade. Lægemiddelstyrelsen finder, at det er det mindre sandsynligt, at lægemidlet har været årsag til bivirkningen.

Én indberetning omhandler udvikling forstørrelse af hypofysen med endokrine forstyrrelser til følge. Grundet oplysningsmængden i sagen har det ikke været muligt for Lægemiddelstyrelsen at vurdere årsagssammenhængen.

Én indberetning omhandler udvikling af blærecancer hos en patient. Lægemiddelstyrelsen finder, at det er mindre sandsynligt, at lægemidlet er årsagen til bivirkningen.

En indberetning omhandler udvikling af spondylitis grundet infektion. Øget modtagelighed for infektioner er en kendt bivirkning til behandling med Remicade. Dog ikke med spondylitis til følge. Lægemiddelstyrelsen vurderer grundet den øgede modtagelighed for infektioner, at en sammenhæng med lægemidlet er sandsynlig.

### 3.5.3.3 Kendte bivirkninger - Remicade

#### **Alvorlige indberetninger**

For Remicade er der indberettet 2 formodede alvorlige bivirkninger, der enten vurderes at være kendte bivirkninger til lægemidlet eller relaterede til en kendt bivirkning ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omhandler neutropeni og rygsmerter.

## 3.6 Ixekizumab

Ixekizumab er et rekombinant humaniseret monoklonalt antistof fremstillet i CHO-celler, der er indiceret til behandling af moderat til svær plaque-psoriasis hos voksne. Ixekizumab blev markedsført under handelsnavnet Taltz fra den 18. juli 2016.

### 3.6.1 Taltz

Taltz har i 2019 været på listen over udvalgte biologiske lægemidler i 1. januar 2019 – 8. april 2019. I denne periode har Lægemiddelstyrelsen modtaget 4 indberetninger om Taltz. De 4 indberetninger omhandler i alt 12 formodede ikke alvorlige bivirkninger.

	<b>Formodede alvorlige bivirkninger</b>	<b>Formodede ikke alvorlige bivirkninger</b>
<b>Kendte bivirkninger</b>	0	8
<b>Ikke kendte bivirkninger</b>	0	4

#### 3.6.1.1 Forbrug - Taltz

I 2019 lå forbruget på 72.882 DDD. Antallet af indberettede formodede bivirkninger vurderes at være lavt set i forhold til forbrugstallet. Forbruget er fordoblet set i forhold til forbruget i 2018, og antallet bivirkningsindberetninger ligger på samme niveau som i 2018.

#### 3.6.1.2 Ikke kendte bivirkninger - Taltz

##### **Ikke alvorlige indberetninger**

To indberetninger omhandler smagsforstyrrelser hos patienter i behandling med Taltz. Lægemiddelstyrelsen finder, at det er sandsynligt, at lægemidlet har medført de beskrevne bivirkninger.

En indberetning omhandler udvikling af træthed og muskuloskeletal stivhed hos en patient i behandling med Taltz. Lægemiddelstyrelsen finder, at det er mindre sandsynligt, at lægemidlet har medført disse bivirkninger.

### 3.6.1.3 Kendte bivirkninger - Taltz

#### **Ikke alvorlige indberetninger**

For Taltz er der indberettet 8 formodede ikke alvorlige bivirkninger, der enten vurderes at være kendte bivirkninger til lægemidlet eller relaterede til en kendt bivirkning ud fra en sags-specifik gennemgang samt en gennemgang af produktresuméet. Disse omhandler svamp i mundhulen, kløe, smerte og hævelse på injektionsstedet samt psoriasis.

## 3.7 Nusinersen

Nusinersen er et antisense-oligonukleotid, der er indikeret til behandling af 5q spinal muskelatrofi. Nusinersen er markedsført under handelsnavnet Spinraza fra 3. juli 2017.

### 3.7.1 Spinraza

Spinraza har i 2019 været på listen over udvalgte biologiske lægemidler i 1. januar 2019 – 31. december 2019. I denne periode har Lægemiddelstyrelsen modtaget 2 bivirkningsindberetninger om Spinraza. De 2 indberetninger omhandler 2 formodede alvorlige bivirkninger.

	<b>Formodede alvorlige bivirkninger</b>	<b>Formodede ikke alvorlige bivirkninger</b>
<b>Kendte bivirkninger</b>	0	0
<b>Ikke kendte bivirkninger</b>	2	0

#### 3.7.1.1 Forbrug - Spinraza

I 2019 lå forbruget på 7.200 DDD. Antallet af indberettede formodede bivirkninger vurderes at være lavt set i forhold til forbrugstallet. Forbruget er stabilt sammenlignet med 2018.

#### 3.7.1.2 Ikke kendte bivirkninger - Spinraza

##### **Alvorlige indberetninger**

De to indberetninger omhandler dødsfald hos børn, der har været i behandling med Spinraza. I samme indberetning er der også beskrevet manglende effekt af lægemidlet, hvorfor Lægemiddelstyrelsen vurderer, at der er tale om dødsfald som følge af børnenes grundsygdom spinal muskelatrofi.

## 3.8 Ocrelizumab

Ocrelizumab er et rekombinant, humaniseret monoklonalt antistof, der er indikeret til behandling af voksne patienter med attackvis multiple sclerose samt tidlig primær progressiv multiple sclerose. Ocrelizumab er markedsført under handelsnavnet Ocrevus fra 29. januar 2018.

### 3.8.1 Ocrevus

Ocrevus har i 2019 været på listen over udvalgte biologiske lægemidler i 1. januar 2019 – 31. december 2019. I denne periode har Lægemiddelstyrelsen modtaget 39 bivirkningsindberetninger om Ocrevus, hvoraf 10 er alvorlige. De 39 indberetninger omhandler i alt 43 formodede alvorlige bivirkninger og 39 formodede ikke alvorlige bivirkninger.

	Formodede alvorlige bivirkninger	Formodede ikke alvorlige bivirkninger
<b>Kendte bivirkninger</b>	11	28
<b>Ikke kendte bivirkninger</b>	32	11

#### 3.8.1.1 Forbrug - Ocrevus

I 2019 lå forbruget på 250.768 DDD. Antallet af indberettede formodede bivirkninger vurderes at være relativt lavt set i forhold til forbrugstallet. Forbruget af Ocrevus er faldet lidt set i forhold til 2018. Det mindre forbrugsfald afspejles ikke i et fald i antallet af bivirkningsindberetninger, der er højere i 2019.

#### 3.8.1.2 Ikke kendte bivirkninger - Ocrevus

##### **Alvorlige indberetninger**

Én indberetning omhandler en patient, der under behandling med Ocrevus udvikler akut pankreatitis med mavesmerter, forhøjet amylase, forhøjet triglycerider, forhøjet C-reaktivt protein og smerter. Lægemiddelstyrelsen finder, at det er muligt, at lægemidlet kan have medført de indberettede bivirkninger. Én anden sag omhandler også forhøjet amylase og mavesmerter, dog uden konstateret pankreatitis. Lægemiddelstyrelsen finder det ligeledes her muligt at bivirkningerne skyldes behandlingen med Ocrevus.

Tre indberetninger omhandler hepatitis samt forhøjede leverværdier efter behandling med Ocrevus. Lægemiddelstyrelsen finder alle 3 sager, at det er sandsynligt, at lægemidlet har medført de indberettede bivirkninger.

Én indberetning omhandler udvikling af lungekræft. Lægemiddelstyrelsen finder, at en sammenhæng med lægemidlet er mindre sandsynlig.

Én indberetning omhandler en patient, der udviklede urinvejsinfektion og feber under behandling med Ocrevus. Lægemiddelstyrelsen finder, at det er mindre sandsynligt, at lægemidlet har medført infektionen, men kan ikke udelukke en sammenhæng.

Én indberetning omhandler talebesvær og hævelse af tungen. I denne sag har Lægemiddelstyrelsen ikke kunnet få nok information til at foretage en endelig vurdering af en mulig sammenhæng med behandlingen med lægemidlet.

##### **Ikke alvorlige indberetninger**

Én indberetning omhandler en patient, der udviklede depression, nedsat appetit, humørsvingninger samt hjertebanken efter behandling med Ocrevus. Lægemiddelstyrelsen har vurderet sammenhængen til lægemidlet som mulig.

Én indberetning omhandler en patient, der samme dag, som behandlingen startede, oplevede svimmelhed, energiløshed og forværring af kognitive problemer. En sammenhæng med lægemidlet kan grundet den korte tidsmæssige sammenhæng ikke udelukkes, men findes mindre sandsynlig.

Én patient oplevede genopblussen af kondylomer efter behandlingen med Ocrevus. Lægemiddelstyrelsen vurderer, at det er sandsynligt, at der er tale om en bivirkning til behandlingen i form af reaktivering af en latent infektion.

Én indberetning omhandler oral svampeinfektion kort tid efter behandlingen med Ocrevus. Lægemiddelstyrelsen finder, at det er en sandsynlig bivirkning.

Én patient har oplevet en forkortet søvnperiode efter, at patienten er opstartet behandling med Ocrevus. Det er i sagen noteret, at ingen andre faktorer var ændret i denne tidsperiode. Lægemiddelstyrelsen vurderer, at årsagssammenhængen med behandlingen er mulig.

### 3.8.1.3 Kendte bivirkninger - Ocrevus

#### **Alvorlige indberetninger**

For Ocrevus er der indberettet 11 formodede alvorlige bivirkninger, der enten vurderes at være kendte bivirkninger til lægemidlet eller relaterede til en kendt bivirkning ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omhandler anafylaktisk reaktion med dertilhørende symptomer, gennembrug af grundsygdommen og hypersensitivitetsreaktioner med dertilhørende symptomer.

#### **Ikke alvorlige indberetninger**

For Ocrevus er der indberettet 28 formodede ikke alvorlige bivirkninger, der enten vurderes kendte bivirkninger til lægemidlet eller relaterede til en kendt bivirkning ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omhandler i lang størstedelen lymfopeni. Enkelte sager omhandler infektion i de øvre luftveje, hovedpine, kløe og hoste.

## 3.9 Pegfilgrastim

Pegfilgrastim er indceret til reduktion af varigheden af neutropeni og forekomsten af febril neutropeni hos voksne patienter behandlet med cytotoxisk kemoterapi for maligniteter. Pegfilgrastim er markedsført under handelsnavnet Neulasta fra 14. april 2003 og handelsnavnet Pelgraz fra 3. december 2018.

### 3.9.1 Pelgraz

Pelgraz har i 2019 været på listen over udvalgte biologiske lægemidler i 5. august 2019 – 31. december 2019. I denne periode har Lægemiddelstyrelsen modtaget 1 indberetning om Pelgraz, der er alvorlig. Den ene indberetning omhandler i alt 5 formodede alvorlige bivirkninger.

	<b>Formodede alvorlige bivirkninger</b>	<b>Formodede ikke alvorlige bivirkninger</b>
<b>Kendte bivirkninger</b>	5	0
<b>Ikke kendte bivirkninger</b>	0	0

### 3.9.1.1 Forbrug - Pelgraz

I 2019 lå forbruget på 196.500 DDD. Antallet af indberettede formodede bivirkninger vurderes at være lavet set i forhold til forbrugstallet. Der foreligger ikke forbrugsdata fra 2018 til sammenligning (da Pelgraz først blev markedsført den 3. december 2018).

### 3.9.1.2 Kendte bivirkninger - Pelgraz

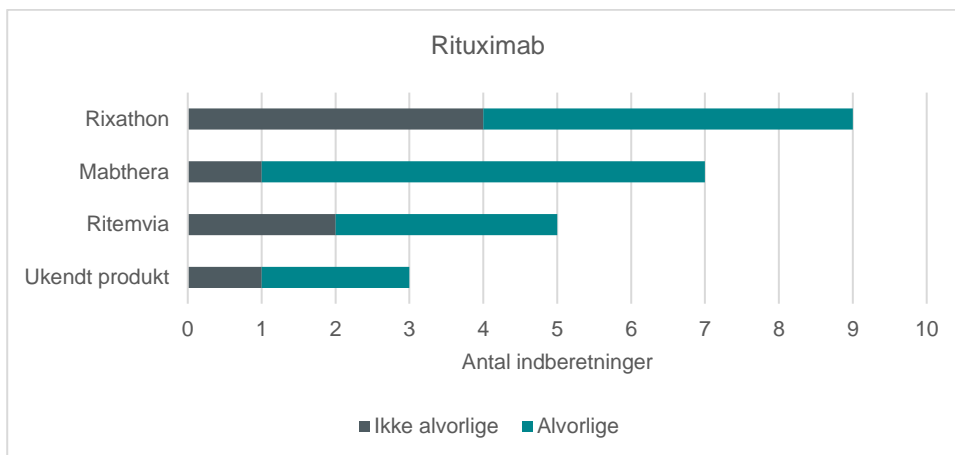
#### Alvorlige indberetninger

Indberetningen omhandler udviklingen af indlæggelseskrævende kvalme, opkastninger, hovedpine samt led- og muskelsmerter til en patient i behandling med Pelgraz.

## 3.10 Rituximab

Rituximab er et chimerisk monoklonalt antistof, der er indiceret til behandling af non-Hodgkin-lymfom, kronisk lymfatisk leukæmi, reumatoid artrit m.fl. Rituximab er markedsført under handelsnavnet Mabthera fra 16. november 1998, handelsnavnet Ritemvia fra 18. december 2017 og handelsnavnet Rixathon fra 8. oktober 2018.

På indholdsstofsniveau har Lægemiddelstyrelsen modtaget 24 indberetningerne omhandlende rituximab, hvoraf 16 er alvorlige. Indberetningerne omhandler produkterne Ritemvia, Mabthera og Rixathon. Fordelingen kan ses af Figur 3.



Figur 3. Indberetninger om formodede bivirkninger modtaget i perioden 1. januar 2019 (Rixathon fra 12. februar 2019 til 31. december 2019) på rituximab.

### 3.10.1 Ukendt produkt - rituximab

I 3 indberetninger omhandlende Rituximab har det ikke været muligt at identificere det mistænkte lægemiddel. Alle 3 indberetninger er ikke alvorlige. De 3 indberetninger omhandler i alt 2 formodede alvorlige bivirkninger og 1 formodet ikke alvorlig bivirkning. Bivirkningerne er holdt op imod produktresuméerne for godkendte lægemidler indeholdende rituximab.

	Formodede alvorlige bivirkninger	Formodede ikke alvorlige bivirkninger
Kendte bivirkninger	4	2
Ikke kendte bivirkninger	7	0

### 3.10.1.1 Ikke kendte bivirkninger - rituximab

#### Alvorlige indberetninger

Én indberetning omhandler en patient, der udvikler en clostridieinfektion under behandling med rituximab. Samtidig oplever patienten interstitiel fibrose i nyrene, klebsiellainfektion, atrofi af nyretubuli samt urinvejsinfektion og urosepsis. Lægemiddelstyrelsen finder, at en sammenhæng med behandlingen er sandsynlig.

### 3.10.1.2 Kendte bivirkninger - rituximab

#### Alvorlige indberetninger

For rituximab (ukendt produkt) er der indberettet 4 formodede alvorlige bivirkninger, der enten vurderes at være kendte bivirkninger til lægemidlet eller relaterede til en kendt bivirkning ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresuméerne. Disse omhandler hjertesvigt med nedsat ejektionsfraktion samt dyspnø og vægttab.

#### Ikke alvorlige indberetninger

For rituximab (ukendt produkt) er der indberettet 4 formodede ikke alvorlige bivirkninger, der enten vurderes, at være kendte bivirkninger til lægemidlet eller relaterede til en kendt bivirkning ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresuméerne. Disse indberetninger omhandler ledsmerter og udslæt.

## 3.10.2 Mabthera

Mabthera har i 2019 været på listen over udvalgte biologiske lægemidler i 1. januar 2019 – 31. december 2019. I denne periode har Lægemiddelstyrelsen modtaget 7 bivirkningsindberetninger om Mabthera, hvoraf 6 er alvorlige. De 7 indberetninger omhandler i alt 55 formodede alvorlige bivirkninger og 10 formodede ikke alvorlige bivirkninger.

	Formodede alvorlige bivirkninger	Formodede ikke alvorlige bivirkninger
Kendte bivirkninger	37	10
Ikke kendte bivirkninger	18	0

### 3.10.2.1 Forbrug - Mabthera

I 2019 lå forbruget på 3.585 g aktivt stof. Dette svarer regnet til cirka 4780 doser, hvis der regnes i onkologiske doser. Antallet af indberettede formodede bivirkninger vurderes at være

lavt set i forhold til forbruget. Forbruget er ca. halveret fra 2018 til 2019 med et stabilt antal bivirkningsindberetninger.

### 3.10.2.2 Ikke kendte bivirkninger - Mabthera

#### **Alvorlige indberetninger**

Én indberetning omhandler en patient, der sammen med kendte bivirkninger, oplever muskelspasmer samt smerter i mundhulen. Lægemiddelstyrelsen har vurderet, at der er en sandsynlig sammenhæng med lægemidlet.

Én indberetning omhandler miltforstørrelse samt et fald i immunoglobiner kombineret med en stigning i alkalisk fosfatase samt bilirubin. Lægemiddelstyrelsen har vurderet, at der er en sandsynlig sammenhæng med lægemidlet.

Én sag omhandler udviklingen af dysuri, polyuri, smerter i nyrene, obstruktion samt ændret hormonniveau og nedsat immunforsvar. For de urinvejsrelaterede bivirkninger har Lægemiddelstyrelsen vurderet, at dette kan tilskrives en underliggende sygdom hos patienten (Wegeners granulomatosis). Ændringer i hormonniveauet samt nedsat sårheling vurderes som en konsekvens af patientens samtidig behandling med prednisolon.

Én indberetning omhandler en patient, der oplever eosinofil cystitis, hæmaturi, hydronefrose samt vaginal blødning (postmenopausal) til behandlingen med Mabthera. Lægemiddelstyrelsen vurderer, at det er sandsynligt, at det er bivirkninger til behandlingen.

### 3.10.2.3 Kendte bivirkninger - Mabthera

#### **Alvorlige indberetninger**

For Mabthera er der indberettet 37 formodede alvorlige bivirkninger, der enten vurderes at være kendte bivirkninger til lægemidlet eller relaterede til en kendt bivirkning ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresuméet. Disse omhandler infektioner, øget c-reaktivt protein, nedsat immunforsvar, nedsat appetit, synspåvirkning, kvalme, neuropati, neutropeni, paræstesier, smerter, leverpåvirkning, nedsat appetit samt hypogammaglobulinæmi.

#### **Ikke alvorlige indberetninger**

For Mabthera er der indberettet 10 formodede ikke alvorlige bivirkninger, der enten vurderes at være kendte bivirkninger til lægemidlet eller relaterede til en kendt bivirkning ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresuméet. Disse omhandler balancepåvirkning, facial parese, infektion, nedsat hørelse, fotosensibilisering, tinitus, træthed og vægttab.

### 3.10.3 Ritemvia

Ritemvia har i 2019 været på listen over udvalgte biologiske lægemidler i 1. januar 2019 – 31. december 2019. I denne periode har Lægemiddelstyrelsen modtaget 5 indberetninger om Ritemvia, hvoraf 3 er alvorlige. De 5 indberetninger omhandler i alt 14 formodede alvorlige bivirkninger og 6 formodede ikke alvorlige bivirkninger.



	Formodede alvorlige bivirkninger	Formodede ikke alvorlige bivirkninger
Kendte bivirkninger	14	6
Ikke kendte bivirkninger	0	0

### 3.10.3.1 Forbrug - Ritemvia

I 2019 lå forbruget på 5.078 g aktivt stof. Dette svarer til ca. 6770 doser, hvis der regnes i onkologiske doser. Antallet af indberettede formodede bivirkninger vurderes at være lavt set i forhold til forbruget. Forbruget er næsten tredoblet siden 2018 med et stabilt antal indberetninger.

### 3.10.3.2 Kendte bivirkninger - Ritemvia

#### Alvorlige indberetninger

For Ritemvia er der indberettet 14 formodede alvorlige bivirkninger, der enten vurderes at være kendte bivirkninger til lægemidlet eller relaterede til en kendt bivirkning ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omhandler infusionsreaktioner (med dertilhørende symptomer), hjertesvigt (med dertilhørende symptomer) samt Steven-Johnson-Syndrome med toksisk epidermal nekrolyse til følge.

#### Ikke alvorlige indberetninger

For Ritemvia er der indberettet 6 formodede ikke alvorlige bivirkninger, der enten vurderes at være kendte bivirkninger til lægemidlet eller relaterede til en kendt bivirkning ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omhandler tinnitus, hypotension, kvalme, opkast og generel utilpashed.

### 3.10.4 Rixathon

Rixathon har i 2019 været på listen over udvalgte biologiske lægemidler i 12. februar 2019 – 31. december 2019. I denne periode har Lægemiddelstyrelsen modtaget 9 bivirkningsindberetninger om Rixathon, hvoraf 5 er alvorlige. De 9 indberetninger omhandler i alt 13 formodede alvorlige bivirkninger og 14 formodede ikke alvorlige bivirkninger.

	Formodede alvorlige bivirkninger	Formodede ikke alvorlige bivirkninger
Kendte bivirkninger	13	12
Ikke kendte bivirkninger	0	2

### 3.10.4.1 Forbrug - Rixathon

I 2019 lå forbruget på 2.155 g aktivt stof. Dette svarer til ca. 2873 doser, hvis der regnes i onkologiske doser. Antallet af indberettede formodede bivirkninger vurderes i at være lavt set i forhold til forbruget. Forbruget af Rixathon er syvdoblet siden 2018.

### 3.10.4.2 Ikke kendte bivirkninger - Rixathon

#### **Ikke alvorlige indberetninger**

En indberetning omhandler udvikling af orale smerter samt tandpine hos en patient i behandling med Rixathon. En sammenhæng med behandlingen kan ikke afvises.

### 3.10.4.3 Kendte bivirkninger - Rixathon

#### **Alvorlige indberetninger**

For Rixathon er der indberettet 13 formodede alvorlige bivirkninger, der enten vurderes at være kendte bivirkninger til lægemidlet eller relaterede til en kendt bivirkning ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omhandler mavesmerter, ubehag i brystet, muskelspasmer, stridor, diarre, lungebetændelse, respirationssvigt samt kulderystelser.

#### **Ikke alvorlige indberetninger**

For Rixathon er der indberettet 12 formodede ikke alvorlige bivirkninger, der enten vurderes at være kendte bivirkninger til lægemidlet eller relaterede til en kendt bivirkning ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omhandler hovedpine, muskelsvaghed, paræstesi, hypersensitivitet, ledsmerter, diarre utilpashed, feber, mavepine samt muskelsmerter.

## 3.11 Trastuzumab

Trastuzumab er et humaniseret monoklonalt antistof, indikeret til behandling af brystkræft (metastatisk og tidlig) samt metastatisk ventrikelkræft. Trastuzumab er markedsført under handelsnavnet handelsnavnet Herceptin fra den 25. december 2000 samt Ontruzant fra 30. juli 2018.

På indholdsstofsniveau har Lægemiddelstyrelsen modtaget 5 indberetninger omhandlende trastuzumab, hvoraf 3 er alvorlige. Indberetningerne omhandler produkterne Ontruzant (2) og Herceptin (2). I 1 indberetning har det ikke været muligt at identificere produktet.

### 3.11.1 Ukendt produkt - trastuzumab

I 1 indberetning omhandlende trastuzumab har det ikke været muligt at identificere det mistænkte lægemiddel. Indberetningen er ikke alvorlig. Indberetningen omhandler i alt 2 formodede ikke alvorlige bivirkninger. Bivirkningerne er holdt op imod produktresumeerne for godkendte lægemidler indeholdende trastuzumab.

	<b>Formodede alvorlige bivirkninger</b>	<b>Formodede ikke alvorlige bivirkninger</b>
<b>Kendte bivirkninger</b>	0	2
<b>Ikke kendte bivirkninger</b>	0	0

#### 3.11.1.1 Kendte bivirkninger - trastuzumab

### **Ikke alvorlige indberetninger**

For trastuzumab (ukendt produkt) er der indberettet 2 formodede ikke alvorlige bivirkninger, der enten vurderes at være kendte bivirkninger til lægemidlet eller relaterede til en kendt bivirkning ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeerne. Disse omhandler paræstesi og kløe.

#### 3.11.2 Ontruzant

Ontruzant har i 2019 været på listen over udvalgte biologiske lægemidler i perioden 1. januar 2019 – 31. december 2019. I denne periode har Lægemiddelstyrelsen modtaget 2 bivirkningsindberetninger om Ontruzant. De 2 indberetninger omhandler i alt 5 formodede alvorlige bivirkninger.

	<b>Formodede alvorlige bivirkninger</b>	<b>Formodede ikke alvorlige bivirkninger</b>
<b>Kendte bivirkninger</b>	5	0
<b>Ikke kendte bivirkninger</b>	0	0

##### 3.11.2.1 Forbrug - Ontruzant

I 2019 lå forbruget på 6.005 g aktivt stof. Dosering varierer, med en høj initial støddosis og derefter en lavere vedligeholdelsesdosis. 6005 g svarer til ca. 50.000 vedligeholdelsesdoser af 2 mg/kg og en gennemsnitsvægt på 60 kg. Antallet af indberettede formodede bivirkninger vurderes at være lavet set i forhold til forbruget. Forbruget er næsten femdoblet siden 2018.

##### 3.11.2.2 Kendte bivirkninger - Ontruzant

### **Alvorlige indberetninger**

For Ontruzant er der indberettet 5 formodede alvorlige bivirkninger, der enten vurderes at være kendte bivirkninger eller relaterede til en kendt bivirkning ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omhandler perikardiel effusion, nedsat hjertefunktion samt hjertesvigt og dyspnø.

#### 3.11.3 Herceptin

Herceptin har i 2019 været på listen over udvalgte biologiske lægemidler i perioden 1. januar 2019 – 31. december 2019. I denne periode har Lægemiddelstyrelsen modtaget 2 indberetninger om Herceptin, hvoraf 1 er alvorlig. De 2 indberetninger omhandler i alt 11 formodede alvorlige bivirkninger og 7 formodede ikke alvorlige bivirkninger.

	<b>Formodede alvorlige bivirkninger</b>	<b>Formodede ikke alvorlige bivirkninger</b>
<b>Kendte bivirkninger</b>	11	7
<b>Ikke kendte bivirkninger</b>	0	0

### 3.11.3.1 Forbrug - Herceptin

I 2019 lå forbruget på 114 g aktivt stof. Dosering varierer, med en høj initial støddosis og derefter en lavere vedligeholdelsesdosis. 6005 g svarer til ca. 950 vedligeholdelsesdoser af 2 mg/kg og en gennemsnitsvægt på 60 kg. Antallet af indberettede formodede bivirkninger vurderes i sammenhold med forbrugstallet lavt. Forbruget er minimalt sammenlignet med 2018. Antallet af bivirkningsindberetninger har været stabilt.

### 3.11.3.2 Kendte bivirkninger - Herceptin

#### **Alvorlige indberetninger**

For Herceptin er der indberettet 11 formodede alvorlige bivirkninger, der enten vurderes at være kendte bivirkninger til lægemidlet eller relaterede til en kendt bivirkning ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresuméet. Disse omhandler ledsmerter, træthed, smerter, paræstesier og polyneuropati.

#### **Ikke alvorlige indberetninger**

For Herceptin er der indberettet 7 formodede ikke alvorlige bivirkninger, der enten vurderes være kendte bivirkninger eller relaterede til en kendt bivirkning ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresuméet. Disse omhandler brændende fornemmelse i huden, ubehag i ekstremiteter, muskelsmerter og opvågning om natten.

# 4

## Batchnumre

Læger, tandlæger, jordemødre og behandlerfarmaceuter har pligt til så vidt muligt at oplyse lægemidlets navn og batchnummer i en bivirkningsindberetning, når indberetningen vedrører et af de biologiske lægemidler, der fremgår af en liste udarbejdet af Lægemiddelstyrelsen. Dette er for, at Lægemiddelstyrelsen kan monitorere potentielle batchvariationer og deres indflydelse på lægemiddelsikkerheden. Listen er dynamisk og opdateres samt ajourføres på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside. Lægemiddelstyrelsen har tidligere år haft fokus på indberetning af batchnumre.

Lægemiddelstyrelsen forsøger at indhente batchnumre i bivirkningsindberetninger, hvor dette ikke fremgår. Det er ikke forsøgt at indhente batchnumre, hvis det i indberetningen er beskrevet, at batchnummer ikke haves. Det er heller 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 indehaveren af markedsføringstilladelsen er det lagt til grund, at hvis batchnumre var mulige at fremskaffe, ville de være inkluderet i de indberetninger, der er sendt til Eudravigilance-databasen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal så vidt muligt oplyse om lægemidlets batchnummer ved indberetning af bivirkninger om biologiske lægemidler. Indehaveren af markedsføringstilladelsen er forpligtet til at underrette Lægemiddelstyrelsen om mistanke om kvalitetsproblemer og produktionsfejl, der kan have forårsaget batchrelaterede bivirkninger, i Danmark.

### 4.1 Evaluering af batchnumre

Lægemiddelstyrelsen har i perioden 1. januar 2019 til 31. december 2019 modtaget 325 bivirkningsindberetninger omhandlende formodede bivirkninger vedrørende biologiske lægemidler på "Listen over udvalgte biologiske lægemidler". I 317 af disse indberetninger var det specifikke lægemiddel kendt. I ca. 75% af disse indberetningerne fremgik et relevant batchnummer. Størstedelen af indberetningerne uden batchnummer er indsendt fra indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Tidligere rapporter, for biologiske inkl. biosimilære lægemidler, har vist en indrapporteringsprocent for batchnumre på op mod 72% med et fald til ca. 66% i 2018. Lægemiddelstyrelsen iværksatte efter 2018-rapporten en informationsindsats med henblik på at få løftet tallet af indberettede batchnumre. Dette vurderes at være lykkedes. Lægemiddelstyrelsen vil nøje følge udviklingen og om nødvendigt iværksætte en ny informationsindsats om indberetning af batchnumre.

Ud over problematikken omhandlende Zessly (afsnit 3.5.2.1) hvor der blev initieret en batchundersøgelse, samt problematikken omhandlende adalimumab (afsnit 3.1.1) har Lægemiddelstyrelsen ikke observeret batchrelaterede problematikker til lægemidler på listen over udvalgte biologiske lægemidler i 2019.

# 5

## Konklusion

I perioden 1. januar 2019 til 31. december 2019 har Lægemiddelstyrelsen modtaget i alt 325 bivirkningsindberetninger om de udvalgte biologiske lægemidler (328 på lægemiddelniveau), der fremgår af Tabel 1. 38% af indberetningerne omhandlede formodede alvorlige bivirkninger.

Gennemgangen af de modtagne bivirkningsindberetninger viser, at størstedelen af bivirkningsindberetningerne (77%) omhandler kendte bivirkninger eller bivirkninger, der vurderes relateret til kendte bivirkninger til de mistænkte biologiske lægemidler. For størstedelen af de ikke-kendte bivirkninger findes en sammenhæng med behandlingen at være sandsynlig (42%). For 22% af de indberettede bivirkninger finder Lægemiddelstyrelsen, at en sammenhæng er usandsynlig. For 15% af de indberettede bivirkninger vurderes en sammenhæng at være mindre sandsynlig, mens det i 6% vurderes, at der er tale om reaktioner relateret til grundsygdommen.

Lægemiddelstyrelsen har modtaget oplysninger om batchnumre i 75% af indberetningerne. Størstedelen af bivirkningsindberetninger uden batchnummer kommer fra indehaveren af markedsføringstilladelsen, hvor Lægemiddelstyrelsen har lagt til grund, at det ikke har været muligt at indhente batchnummer. Da dette svarer til niveauet for 2017, vurderer Lægemiddelstyrelsen, der ikke er behov for at iværksætte en ny informationsindsats med henblik på at få indberettet batch-numre på nuværende tidspunkt. Lægemiddelstyrelsen vil dog nøje følge udviklingen og om nødvendigt iværksætte en ny informationsindsats om indberetning af batchnumre.

For biologiske lægemidler, inkl. biosimilære lægemidler, der har været på listen forud for 2019, ses det, at forbruget er rimelig stabilt i 2019 sammenlignet med 2018. For referencelægemidler, hvor der i 2018 eller 2019 er introduceret et skift til et biosimilært lægemiddel, ses der en nedgang i forbruget af referencelægemidlet svarende til stigningen i forbruget af det biosimilære lægemiddel.

Lægemiddelstyrelsen har identificeret enkelte sikkerhedsproblemstillinger ved biologiske lægemidler eller biosimilære lægemidler, primært i forbindelse med skift mellem referencelægemidlet og det biosimilære. I disse tilfælde er der foretaget en analyse af problemstillingen, og der er iværksat minimeringstiltag med inddragelse af relevante interessenter. Lægemiddelstyrelsen har ikke identificeret signaler om nye eller ændrede risici ved biologiske eller biosimilære lægemidler på listen over udvalgte biologiske lægemidler i 2019.