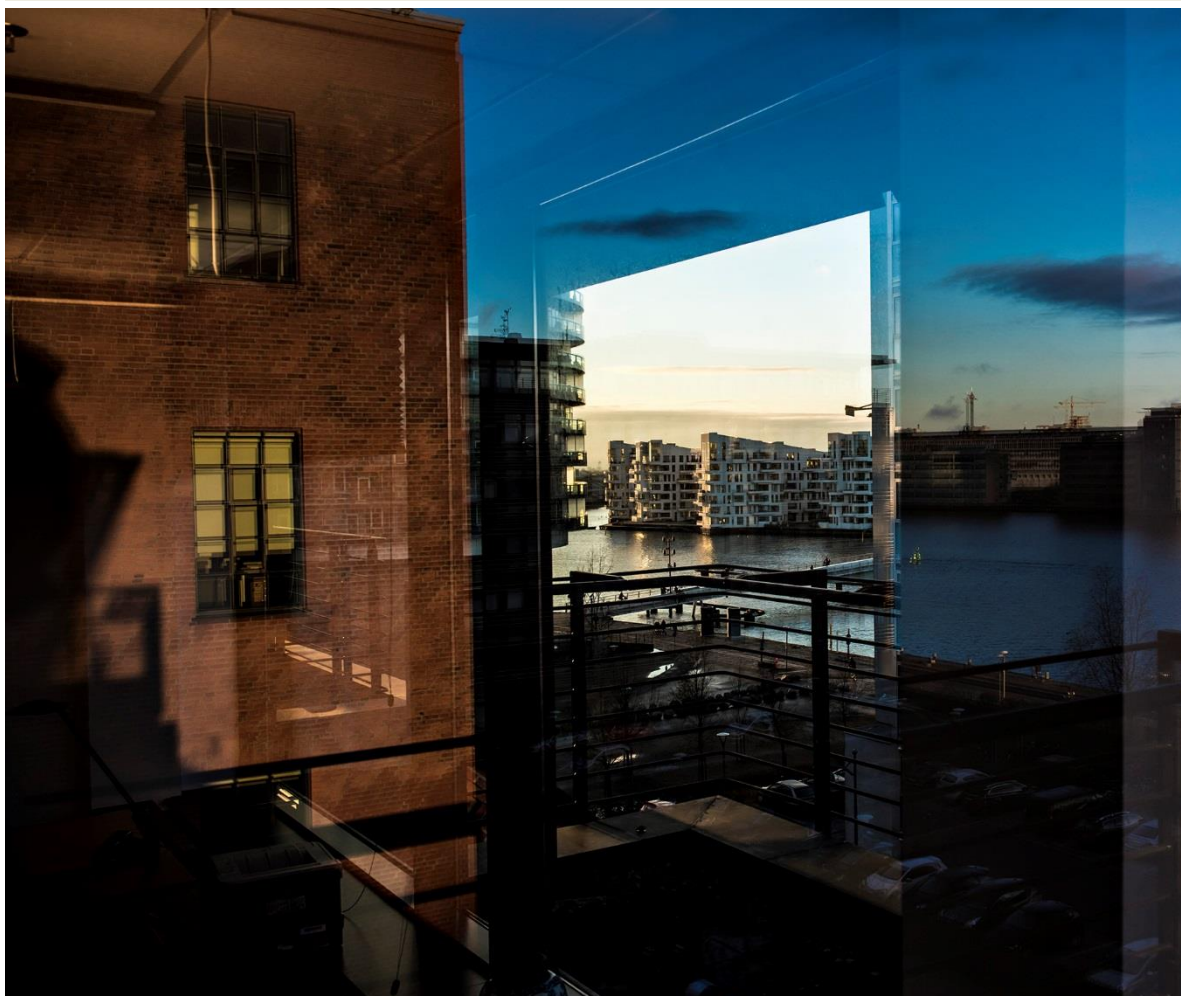




Bivirkningsindberetninger om og forbrug af udvalgte biologiske lægemidler

Overvågning af udvalgte biologiske lægemidler i perioden 1. januar til 30. juni 2017



© 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

Oktober 2017

Udgivet af

Lægemiddelstyrelsen

ISBN Elektronisk 978-87-92390-25-7

Indhold

1	Indledning	4
	1.1 Lægemidlerne	4
2	Resumé og konklusion	6
3	Bivirkningsindberetninger	7
	3.1 Alirocumab	9
	3.2 Evolocumab	9
	3.3 Mepolizumab	9
	3.4 Secukinumab	9
	3.5 Idarucizumab	9
	3.6 Follitropin	10
	3.7 Somatropin	10
	3.8 Infliximab	10
	3.8.1 Remicade	11
	3.8.2 Remsima	11
	3.9 Etanercept	12
	3.9.1 Enbrel	12
	3.9.2 Benepali	13
	3.9.3 Behandlingsskift fra Enbrel til Benepali	14
4	Utilsigtede hændelser	14
5	Batchnumre	15
6	Forbrug	17
7	Konklusion	18
8	Bilag I: Indberettede bivirkninger fordelt på lægemidler og organklasser	19
9	Referenceliste	23

1

Indledning

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

I foråret 2017 viste [afrapporteringen](#) af handleplanen om bedre overvågning af biologiske lægemidler¹, at der ikke var identificeret signaler om sikkerhedsproblemer ved de udvalgte biologiske eller biosimilære lægemidler. Da der fortsat markedsføres nye biologiske og biosimilære lægemidler, blev det besluttet, at skærpet overvågning af bivirkninger ved udvalgte biologiske lægemidler også fremadrettet skal være et fokusområde for Lægemiddelstyrelsen.

I denne publikation er der fokus på perioden 1. januar til 30. juni 2017, og lægemidlerne fremgår af tabel 1. Det er de samme lægemidler, som afrapporteringsrapporten omhandler.

I denne publikation analyseres bivirkningsindberetninger om formodede bivirkninger ved de udvalgte biologiske lægemidler, som Lægemiddelstyrelsen har modtaget i perioden 1. januar til 30. juni 2017. Der har også her været særlig fokus på indberettede formodede bivirkninger i forbindelse med skift fra referencelægemidlet til det biosimilære lægemiddel.

Der er for samtlige lægemidler set på, hvor mange indberetninger, der indeholder batchnummer og eventuelle sammenhænge mellem batchnumre og indberettede formodede bivirkninger.

De utilsigtede hændelser, som i samme periode er rapporteret om lægemidlerne til Dansk Patientsikkerhedsdatabase (DPSD), er vurderet med henblik på, om de er relateret til sikkerheden ved selve lægemidlerne eller medicinbehandlingen. DPSD drives og supporteres af Styrelsen for Patientsikkerhed.

Forbruget af lægemidlerne i perioden er ligeledes analyseret.

1.1 Lægemidlerne

Nedenfor fremgår listen over udvalgte biologiske lægemidler for perioden 1. januar til 30. juni 2017. Sammenhæng mellem lægemidlerne, indholdsstoffer, referencelægemidler/biosimilære lægemidler samt markedsføringsdato er vist.

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

¹ Handleplan 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
Eprex	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 perioden 1. januar til 30. juni 2017.

For alle lægemidlerne på listen har der været skærpet indberetningspligt, og læger, tandlæger og jordemødre skulle dermed 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

² Første biosimilære lægemiddel på markedet.

bivirkningsindberetningen, når indberetningen vedrørte et af de biologiske lægemidler, der fremgår af tabel 1³.

Listen over udvalgte biologiske lægemidler er dynamisk, og nye biologiske lægemidler vil blive inkluderet efterhånden, som de bliver markedsført. Når nye biosimilære lægemidler bliver markedsført, bliver, som ovenfor beskrevet, både lægemidlerne og deres referencelægemidler tilføjet på listen. Den til en hver tid aktuelle [liste](#) kan ses på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside. Alle lægemidler på listen med biologiske lægemidler er også omfattet af skærpet indberetningspligt og fremgår dermed også af fortegnelsen over lægemidler med skærpet indberetningspligt på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

2 Resumé og konklusion

I perioden 1. januar til 30. juni 2017 er der modtaget i alt 88 indberetninger om formodede bivirkninger vedrørende de udvalgte biologiske/biosimilære lægemidler på listen. De fleste indberetninger er om lægemidler, der indeholder infliximab eller etanercept.

Gennemgangen af de modtagne bivirkningsindberetninger tyder på, at det biosimilære lægemiddels bivirkningsprofil ikke 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 i 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. Dette gælder også for de nye biologiske lægemidler på listen.

Der er kun modtaget indberetninger om formodede bivirkninger i forbindelse med skift fra referencelægemidlet til det biosimilære lægemiddel for etanercept, og antallet er lille. Det afspejler, at skiftet til det biosimilære lægemiddel for de fleste brugere af lægemidler med infliximab og etanercept er sket før 2017.

Lægemiddelstyrelsen har ikke identificeret signaler om sikkerhedsproblemer ved biologiske eller biosimilære lægemidler ved gennemgangen af de modtagne bivirkningsindberetninger.

Lægemiddelstyrelsen har modtaget oplysninger om batchnumre i omkring to tredjedele af bivirkningsindberetningerne vedrørende lægemidlerne på listen. Der er ikke observeret en sammenhæng mellem batchnumre og indberettede formodede bivirkninger.

I den aktuelle periode er der til Dansk Patientsikkerhedsdatabase (DPSD) rapporteret flere utilsigtede hændelser om de udvalgte biologiske/biosimilære lægemidler. Men det er vurderet, at ingen af dem er relateret til sikkerheden ved lægemidlerne. Det er hændelser, der er opstået i forbindelse med medicinhåndteringen. DPSD drives og supporteres af Styrelsen for Patientsikkerhed.

³ Bekendtgørelse nr. 1823 af 15. december 2015 om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m.

Forbruget af lægemidlerne for perioden 1. januar til 30. juni 2017 er analyseret. Remsima blev markedsført i marts 2015 og Enbrel i februar 2016. I første halvdel af 2017 var 98% af forbruget af lægemidler med infliximab på Remsima, mens 79% af forbruget af lægemidler med etanercept var Benepali. Forbrugsdata viser således, at regionerne har fulgt Medicinrådets⁴ anbefalinger om at skifte til de biosimilære lægemidler Remsima og Benepali.

3 Bivirkningsindberetninger

Læger, tandlæger og jordemødre skal de første to år fra markedsføring af et godkendt nyt lægemiddel⁵ indberette alle formodede bivirkninger (bortset fra formodede bivirkninger som følge af medicineringsfejl) set hos deres patienter til Lægemiddelstyrelsen. Herefter omfatter indberetningspligten alle alvorlige eller uventede, formodede bivirkninger⁶ (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** biologiske/biosimilære lægemidler, der er øget fokus på, 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 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.

⁴ Før 2017 RADS (Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin)

⁵ 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.

⁶ Ved en uventet bivirkning forstås en bivirkning fremkaldt af et lægemiddel, hvis art, alvor eller resultat ikke er nævnt i produktresumet. Et produktresumé er et godkendt resumé af lægemidlets egenskaber.

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. januar til 30. juni 2017 modtaget i alt 88 bivirkningsindberetninger om de biologiske lægemidler, der er listet i tabel 1. Omkring halvdelen er klassificeret som alvorlige (tabel 2).

Lægemiddel	Indholdsstof	Antal indberetninger	Antal alvorlige indberetninger
Praluent	Alirocumab	3	0
Repatha	Evolocumab	6	2
Nucala	Mepolizumab	7	1
Cosentyx	Secukinumab	4	1
Praxbind	Idarucizumab	1	1
Gonal-f	Follitropin alfa	1	0
Lægemiddel ikke opgivet	Somatropin	1	0
Remicade	Infliximab	4	3
Remsima	Infliximab	41	24
Lægemiddel ikke opgivet	Infliximab	3	1
Benepali	Etanercept	12	7
Enbrel	Etanercept	7	4
Lægemiddel ikke opgivet	Etanercept	1	1
TOTAL		91 (88)	45(42)

Tabel 2: Bivirkningsindberetninger modtaget i perioden 1. januar til 30. juni 2017 om biologiske lægemidler, herunder biosimilære lægemidler, fordelt på lægemiddel/indholdsstof og alvorlighed. En bivirkningsindberetning kan indeholde oplysninger om flere lægemidler. I parentes ses det totale antal bivirkningsindberetninger om lægemidlerne i perioden.

I 3 alvorlige indberetninger optræder flere af lægemidlerne i tabel 2 som mistænkte lægemidler. I en indberetning er både Remicade og Remsima mistænkte, i en anden Enbrel og Benepali og i den sidste etanercept og Remsima.

Der er i perioden ikke modtaget indberetninger om lægemidlerne Elocta, Eprex, Ratacrit, Bemofola, Neupogen, Nivestim, Zarzio 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 6.

3.1 Alirocumab

Der er modtaget i alt 3 indberetninger om alirocumab. Ingen af disse er alvorlige. En indberetning omhandler bl.a. symptomer fra øvre luftveje, som er en kendt bivirkning. De sidste to omhandler bl.a. influenzalignende symptomer, som ikke er beskrevet i produktresumeeet for lægemidlet.

3.2 Evolocumab

Der er i alt modtaget 6 indberetninger, heraf 2 alvorlige. I de alvorlige indberetninger er bl.a. indberettet artralgi, forværring af kendt arthritis og kvalme som formodede bivirkninger. Artralgi og kvalme er kendte bivirkninger.

I de ikke-alvorlige indberetninger er beskrevet lignende bivirkninger.

3.3 Mepolizumab

Der er modtaget 7 indberetninger, heraf 1 alvorlig. Den alvorlige indberetning omhandler en patient med en eosinofil lungesygdom, og som i forbindelse med behandling med Nucala oplevede symptomer på akut myokardieinfarkt. Der var stenose af koronararterierne. Det er ikke en kendt bivirkning til lægemidlet, men patienten havde også dyslipidæmi. Forhøjet fedt- og kolesterolindhold i blodet er en tilstand, der giver øget risiko for at udvikle hjertekarsygdomme.

De ikke-alvorlige indberetninger omhandler fx hovedpine og rygsmerter, som er kendte bivirkninger.

3.4 Secukinumab

Der er modtaget 4 indberetninger, heraf 1 alvorlig. Den alvorlige indberetning omhandler en patient som i forbindelse med behandlingen med lægemidlet udviklede føleforstyrrelser i arme og ben. Paræstesier er ikke beskrevet i lægemidlets produktresumé, og der er ikke modtaget andre indberetninger om paræstesier efter behandling med Consentyx (secukinumab).

De ikke-alvorlige indberetninger omhandler hovedsagelig kendte bivirkninger som infektioner og diare.

3.5 Idarucizumab

Der er modtaget 1 alvorlig indberetning. Indberetningen omhandler en patient, som i forbindelse med behandling med Pradaxa (dabigatran) fik en hjerneblødning og efterfølgende blev behandlet med antidoten Praxbind (idarucizumab). Patienten fik herefter et akut myokardieinfarkt.

Patienter, der behandles med dabigatran, har underliggende sygdomme, som prædisponerer for tromboemboliske hændelser. Ved antidotbehandling udsættes patienten for den trombotiske risiko ved den underliggende sygdom.

3.6 Follitropin

Der er modtaget 1 ikke- alvorlig indberetning, som omhandler en kvinde, der bl.a. oplevede tørst, hypermetabolisme, oppustet abdomen og diare som formodede bivirkninger ved lægemidlet. Oppustet abdomen og kvalme er kendte bivirkninger ved lægemidlet.

Bivirkningerne er indberettet som formodede bivirkninger ved Gonal-f og andre lægemidler til fertilitetsbehandling og er ikke opstået i forbindelse med skift i behandlingen fra referencelægemiddel til biosimilært lægemiddel.

3.7 Somatropin

Der er modtaget 1 ikke- alvorlig indberetning om somatropin. Det er en indberetning fra litteraturen⁷, og bivirkningerne er ikke opstået i forbindelse med skift i behandlingen fra referencelægemiddel til biosimilært lægemiddel.

Indberetningen omhandler en ældre kvinde med arvelig calpainopati (skulder-bækken muskeldystrofi), som igennem flere år fik ordineret somatropin for at styrke muskulaturen. Kvinden oplevende forhøjet insulinniveau, forhøjet glukoseniveau og forhøjet kolesterolniveau. Gennem perioden øgede kvinden sin vægt med 10 kg. Der er ikke oplysninger om, at patienten indtog anden medicin.

Somatropin er et potent stofskiftehormon med betydning for fedt-, kulhydrat- og proteinmetabolismen. Somatropin øger insulinniveauet, mens fastesukkerniveauet normalt er uforandret. Der er forøget lipolyse og nedsættelse af triglyceridoptagelsen i fedtceller (1).

3.8 Infliximab

Den største del af indberetningerne omhandler lægemidler med infliximab, i alt 47 af de 88 indberetninger. 4 indberetninger omhandler referencelægemidlet Remicade, og 41 omhandler det biosimilære Remsima. I 3 andre indberetninger er lægemidlet ikke opgivet. I en indberetning er både Remsima og Remicade opgivet som mistænkte lægemidler. (Tabel 2).

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 3 indberetninger, hvor lægemidlet ikke er opgivet, er fra litteraturen (artikler). 2 ikke- alvorlige indberetninger⁸ omhandler patienter, som udviklede antistoffer mod infliximab. Den sidste indberetning⁹, som er alvorlig, omhandler et barn, som blev eksponeret i fostertilværelsen og 14 dage gammel fik diagnosticeret submandibular adenitis. Infliximab passerer placenta og er

⁷ Phillipsen Prahm K, Feldt –Rasmussen U, Vissing J. Human growth hormone stabilizes walking and improves strength in a patient with dominantly inherited calpainopathy. *Neuromuscular Disorders*. 2017;27:358-362.

⁸ Eng GP, Bouchelouche P, Bartels EM, Bliddal H, Bendtzen K, Stoltenberg M. Anti-Drug Antibodies, Drug Levels, Interleukin-6 and Soluble TNF Receptors in Rheumatoid Arthritis Patients during the First 6 Months of Treatment with Adalimumab or Infliximab: A Descriptive Cohort Study. *PLoS ONE* 2016;11 (9):e0162316

⁹ Vestergaard, T.. Submandibular Sialoadenitis in an Infant Exposed to Adalimumab and Infliximab in Utero. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017

blevet sporet i serum hos spædbørn op til 6 måneder efter fødslen. Spædbørn, der har været eksponeret for infliximab i uterus, kan have en øget risiko for infektioner (2).

3.8.1 Remicade

Der er kun modtaget 4 indberetninger om Remicade, hvilket afspejler, at næsten alle patienter nu behandles med Remsima. 3 af indberetningerne er alvorlige.

De 3 af de alvorlige indberetninger omhandler udviklingen af neoplasmer (osteoclastom, nyre- og lungekræft) som formodede bivirkninger. I alle 3 indberetninger er angivet, at patienterne samtidigt eller tidligere blev behandlet med methotrexat.

Den sidste indberetning er ikke-alvorlig og omhandler en patient, der fik trykken for brystet, åndenød og rødme i huden i forbindelse med en infusion. Symptomerne forsvandt efter 20 min. Det er kendte bivirkninger.

Omkring udviklingen af maligne lidelser som formodede bivirkninger ved infliximab se nedenfor.

3.8.2 Remsima

Der er modtaget 41 indberetninger om Remsima, heraf 24 alvorlige.

Alvorlige indberetninger

Infusionsreaktion og forsinket overfølsomhed

Flere alvorlige indberetninger relateret til Remsima omhandler overfølsomhed. Der er indberetninger, som har infusionsreaktion og forsinket overfølsomhed (serumsyge) kodet som formodede bivirkninger. I produktresumeeet er beskrevet, at akutte infusionsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner kan opstå under (inden for sekunder) eller få timer efter infusionen. Infliximab har også været forbundet med forsinkede overfølsomhedsreaktioner (3).

Infektioner

En del indberetninger omhandler infektioner som formodede bivirkninger, fx lungebetændelse. Patienter, som tager TNF-blokkere (herunder infliximab og etanercept), 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 (3).

Neoplasmer

2 indberetninger omhandler udvikling af neoplasmer som formodede bivirkninger ved infliximab (osteoclastom og livmoderhalskræft). I indberetningen om osteoclastom som formodet bivirkning er Remicade også mistænkt, og patienten er tidligere behandlet med methotrexat. I indberetningen om livmoderhalskræft er bl.a. etanercept også mistænkt. I de kontrollerede dele af kliniske studier med TNF-blokerende midler er der set flere maligne tilfælde inklusiv 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 (3). Et gennemgang af flere studier om emnet finder en lille eller ingen forøget kræftisiko associeret med brug af TNF-blokerende lægemidler (4).

Fatale indberetninger

Der er modtaget 3 indberetninger om formodede bivirkninger ved infliximab som endte fatalt.

Den første indberetning omhandler en ældre patient, som gennem en længere periode blev behandlet med Remsima og fik en lungebetændelse forårsaget af aspergillus svampen. Patienten, som tager TNF-blokkere, er mere modtagelige for alvorlige infektioner (se ovenfor).

Den anden indberetning omhandler en anden ældre patient, der var blevet behandlet med methotrexat i et par år og infliximab (Remsima) i et halvt år, da han udviklede lungefibrose. Lungefibrose er en kendt bivirkning til begge lægemidler.

Den sidste indberetning omhandler en ældre mand, som var blevet behandlet med infliximab (Remsima) i få måneder. Patienten udviklede hæmofagocytisk lymfocytosis. Der blev påvist leishmania parasitter ved knoglemarvsundersøgelse. Klinisk erfaring viser, at modtagersens forsvar mod infektion er nedsat hos nogle patienter behandlet med infliximab (3).

Ikke-alvorlige indberetninger

De ikke-alvorlige indberetninger omhandler bl.a. udslæt, påvirkning af leveren, søvnløshed samt hårtab. Det er overvejende kendte bivirkninger, der er indberettet.

Det er vurderet, at der ikke er modtaget nogen indberetninger, hvor de formodede bivirkninger opstod i forbindelse med skift i behandlingen fra Remicade til Remsima.

3.9 Etanercept

19 af i alt 88 indberetninger modtaget i perioden omhandler etanercept. Syv af disse beskriver bivirkninger ved referencelægemidlet Enbrel og 12 ved Benepali. I en indberetning er lægemidlet ikke opgivet, og i en anden er både Enbrel og Benepali mistænkte lægemidler.

Enbrel blev markedsført i 2003 og Benepali i 2016. Ligesom ved sidste opgørelse 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.

Den indberetning, hvor lægemidlet ikke er opgivet, er en alvorlig indberetning. Den omhandler en patient, som udviklede livmoderhalskræft under behandlingen. Humira, Remsima og flere andre lægemidler er også indberettet som mistænkte lægemidler til den formodede bivirkning. Udviklingen af maligne lidelser som formodet bivirkning til behandling med etanercept er kommenteret nedenfor.

3.9.1 Enbrel

Der er modtaget 7 indberetninger om Enbrel, heraf 4 alvorlige.

Alvorlige indberetninger

I de 4 alvorlige indberetninger om Enbrel er bl.a. beskrevet infektioner, udvikling af malign sygdom (kræft i endetarmen), transversel myelitis samt trombocytopeni og neutropeni som formodede bivirkninger. I indberetningen om kræft i endetarmen som formodet bivirkning er Benepali også mistænkt.

Patienter, som tager TNF-blokkere, er mere modtagelige for alvorlige infektioner (se ovenfor).

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 (5).

CNS-demyeliniseringstilfælde, som antyder multipel sklerose eller lokaliserede demyeliniseringsforhold som fx opticus neuritis eller transversel myelitis, er kendte sjældne bivirkninger ved lægemidlet (5). Trombocytopeni og neutropeni er ligeledes kendte bivirkninger.

Ikke-alvorlige indberetninger

De ikke-alvorlige indberetninger omhandler hovedsagelig kendte bivirkninger som fx reaktioner på injektionsstedet og infektioner.

3.9.2 Benepali

Der er modtaget 12 indberetninger om Benepali, heraf 7 alvorlige.

Alvorlige indberetninger

Maligne lidelser

Af de 7 alvorlige indberetninger omhandler 2 udviklingen af maligne lidelser (kræft i nyrerne/lungerne og i endetarmen) som formodede bivirkninger ved lægemidlet. Den ene af patienterne var tidligere blevet behandlet med methotrexat,

Allergiske reaktioner

I to andre er beskrevet allergiske reaktioner. I den ene er det specificeret, at det er en urticariel reaktion. I produktresumeeet er beskrevet, at der hyppigt er rapporteret om allergiske reaktioner associeret med indgivelsen af etanercept. Allergiske reaktioner inkluderer angioødem og urticaria. Hvis der opstår en alvorlig allergisk reaktion, skal behandlingen med etanercept ophøre med det samme, og en egnet behandling skal begynde (6).

Glaukom

En ældre patient blev efter et halvt års behandling med Benepali diagnosticeret med glaukom. Glaukom er ikke en kendt bivirkning til lægemidlet. Der er ikke modtaget andre indberetninger om glaukom som formodet bivirkning til behandling med etanercept.

Facialisparese

En anden patient fik skiftet behandlingen med Enbrel til Benepali, og 5 måneder efter fik han diagnosticeret en facialisparese på venstre side. Der var primært mistanke om cerebral blødning eller infarkt, men det kunne ikke verificeres. Facialisparese er ikke en kendt bivirkning til lægemidlet. Patientens behandling blev skiftet tilbage til Enbrel, og nogle måneder efter sidste Benepali administration var symptomerne forsvundet. Der er modtaget flere indberetninger om facialisparese som formodede bivirkninger til lægemidler med etanercept. Facialispa-

rese er ikke en kendt bivirkning til lægemidlet. Ved neurologiske sygdomme med cerebral påvirkning, f.eks. multipel sklerose (MS), kan der ses central facialispærese. MS er en kendt bivirkning til lægemidlet. Der er dog ikke oplysninger i indberetningerne om, at patienterne havde MS.

Pustulosis palmoplantaris

Den sidste af de alvorlige indberetninger omhandler en patient, der udviklede pustulosis palmoplantaris som formodet bivirkning i forbindelse med behandlingsskift fra Enbrel til Benepali. Indberetningen er omtalt nedenfor i afsnit 3.9.3.

Ikke alvorlige indberetninger

De ikke-alvorlige indberetninger omhandler hovedsagelig kendte bivirkninger som fx feber og udslæt.

3.9.3 Behandlingsskift fra Enbrel til Benepali

Vi har vurderet, at for 2 indberetningers vedkommende opstod de formodede bivirkninger ved behandlingsskift fra Enbrel til Benepali.

1 ikke-alvorlig indberetning omhandler en patient, som var blevet behandlet med Enbrel i flere år, hvorefter behandlingen blev skiftet til Benepali. Efter skiftet fik patienten smerter i lårene, var træt og fik nedsat potens. Behandling blev skiftet tilbage til Enbrel, og bivirkningerne forsvandt, men de vendte tilbage, da der blev skiftet til Benepali igen. Det er ikke kendte bivirkninger ved lægemidler med etanercept, og ovenstående kan ikke umiddelbart forklares.

En anden patient havde i mange år været i behandling med Enbrel og var i fuld remission. Patientens behandling blev skiftet til Benepali, og han udviklede i de følgende måneder udslæt og invaliderende pustuløst udslæt på både hænder og fødder forenelig med diagnosen pustulosis palmoplantaris. Patienten havde ikke tidligere haft disse symptomer. Benepali blev seponeret, og behandlingen med Enbrel genetableret. Ved klinisk kontrol fire og otte måneder efter var symptomerne remitteret.

Pustuløst udslæt er en kendt bivirkning til lægemidlet. Umiddelbart vil man forvente de samme bivirkninger, som man kender fra originallægemidlet.

4 Utilsigtede hændelser

I perioden fra 1. januar til 30. juni 2017 er der rapporteret flere utilsigtede hændelser om de udvalgte biologiske/biosimilære lægemidler til Dansk Patientsikkerhedsdatabase (DPSD). Det er imidlertid vurderet, at alle rapporterede utilsigtede hændelser med de udvalgte biologiske lægemidler i denne periode er relateret til medicin håndteringen (ordination, dosering mv.) og ikke er relateret til sikkerheden ved selve lægemidlerne. De er derfor ikke inkluderet i denne analyse. DPSD drives og supporteres af Styrelsen for Patientsikkerhed.

5

Batchnumre

Læger, tandlæger og jordemødre har en pligt til så vidt muligt at oplyse om lægemidlets navn og batchnummer i en bivirkningsindberetning, når indberetningen vedrører et af de biologiske lægemidler, der fremgår af en liste udarbejdet af Lægemiddelstyrelsen¹⁰. Listen offentliggøres og ajourføres på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside¹¹. Listen er dynamisk, og de lægemidler, der har været fokus på i perioden 1. januar til 30. juni 2017, fremgår af tabel 1 i rapporten.

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 1. januar til 30. juni 2017 er antal indberetninger optalt og inddelt efter 1) om indberetter har påført batchnummeret i den oprindelige indberetning, 2) om det efterfølgende er lykkedes Lægemiddelstyrelsen at indhente batchnummeret samt 3) om det ikke er lykkedes eller ikke er forsøgt at indhente batchnummeret (tabel 3). Det er ikke forsøgt at indhente batchnumre, hvis der i indberetningen er beskrevet, at dette 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 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 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.

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

I omkring en tredjedel af indberetningerne om de udvalgte biologiske lægemidler har indberetter oplyst om batchnummeret, og efter opfølgning fra Lægemiddelstyrelsen er der i omkring to tredjedele af indberetningerne oplyst om batchnummeret. For perioden september 2015 til december 2016 havde 30% af indberetningerne angivet batchnummeret før opfølgning fra Lægemiddelstyrelsen og 46% efter opfølgning fra Lægemiddelstyrelsen (7).

Antallet af indberetninger per batchnummer varierer mellem 1 og 14 (data ikke vist). Der er ikke observeret en sammenhæng mellem batchnumre og indberettede formodede bivirkninger i perioden 1. januar til 30. juni 2017.

Lægemiddelstyrelsen har udsendt information til sygehusdirektører på de enkelte sygehuse, regionale lægemiddelkomiteer, relevante lægevidenskabelige selskaber og faglige organisationer om ovenstående pligt. Lægemiddelstyrelsen har en forventning om, at flere indberetninger om biologiske/biosimilære lægemidler på listen indeholder oplysninger om navn og batchnummer fremadrettet, og styrelsen vil nøje følge udviklingen.

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.

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.
Praluent	Alirocumab	3	1	-	1	2(2)
Repatha	Evolocumab	6	3	-	3	3(2)
Nucala	Mepolizumab	7	1	3	4	3(3)
Cosentyx	Secukinumab	4	1	1	2	2(2)
Praxbind	Idarucizumab	1	-	-	-	1(1)
Gonal-f	Follitropin alfa	1	-	-	-	1(1)
Lægemiddel ikke opgivet	Somatropin	1	-	.	-	1(1)
Benepali	Etanercept	12	8	2	10	2(2)
Enbrel	Etanercept	7	1	2	3	4(2)
Lægemiddel ikke opgivet	Etanercept	1	-	-	.	1(1)
Remicade	Infliximab	4		2	2	2(1)
Remsima	Infliximab	41	17	16	33	8(6)
Lægemiddel ikke opgivet	Infliximab	3	-	-	-	3(3)
Total		91(88)	32	26	58	33 (27)

Tablet 3: For de 88 bivirkningsindberetninger, der er modtaget i perioden 1. januar til 30. juni 2017, 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.

6 Forbrug

For alle de biologiske lægemidler, der i perioden 1. januar til 30. juni 2017 har været særlig fokus på, er forbruget i DDD i perioden undersøgt.

En DDD (Defineret Døgn Dosis) 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	498
Praluent	Alirocumab	Ingen	37.389
Repatha	Evolocumab	Ingen	28.742
Nucala	Mepolizumab	Ingen	25.028
Cosentyx	Secukinumab	Ingen	82.290
Praxbind	Idarucizumab	Ingen	94
Eporex	Erythropoietin	Referencelægemiddel til Retacrit	7.122
Retacrit	Erythropoietin	Biosimilær til Eprex	870
Gonal-f	Follitropin alfa	Referencelægemiddel til Bemfola	101.002
Bemfola	Follitropin alfa	Biosimilær til Gonal-f	15.528
Genotropin	Somatropin	Referencelægemiddel til Omnitrope	7.692
Omnitrope	Somatropin	Biosimilær til Genotropin	309.661
Neupogen	Filgrastim	Referencelægemiddel til Nivestim og Zarzio	1.159
Nivestim	Filgrastim	Biosimilær til Neupogen	18.471
Zarzio	Filgrastim	Biosimilær til Neupogen	59
Enbrel	Etanercept	Referencelægemiddel til Benepali	94.843 ¹³
Benepali	Etanercept	Biosimilær til Enbrel	358.595
Remicade	Infliximab	Referencelægemiddel til Inflectra og Remsima	39.494
Inflectra	Infliximab	Biosimilær til Remicade	0
Remsima	Infliximab	Biosimilær til Remicade	1.853.730

Tabel 4: Forbrug i DDD i perioden 1. januar til 30. juni 2017 af de aktuelle lægemidler.

KILDE: Lægemiddelstatistikregisteret, Sundhedsdatastyrelsen

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

¹³ Forbruget til børn indgår ikke

I perioden er der størst forbrug af lægemidlerne Remsima, Benepali og Omnitrope.

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

I første halvdel af 2017 var 98% af forbruget af lægemidler med infliximab i form af Remsima, mens 79% af forbruget af lægemidler med etanercept var med Benepali.

Til de sygdomme, der er omfattet af Medicinrådets behandlingsvejledninger for brug af biologiske lægemidler til inflammatoriske sygdomme (8), anbefaler Medicinrådet at sidestille referencelægemidler og biosimilære lægemidler til følgende patientkategorier under hensyntagen til den godkendelse, der er givet af lægemiddeldmyndighederne (9):

1. Patienter der behandles for første gang med et biologisk lægemiddel.
2. Patienter hvor behandlingen med anden biologisk behandling svigter, og hvor Medicinrådet 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 Konklusion

I perioden 1. januar til 30. juni 2017 er der modtaget i alt 88 bivirkningsindberetninger om de udvalgte lægemidler, der er særlig fokus på. Over halvdelen af indberetningerne vedrører de biosimilære lægemidler Remsima og Benepali.

Gennemgangen af de modtagne bivirkningsindberetninger tyder ikke på, at referencelægemidlernes bivirkningsprofil adskiller sig fra de biosimilære lægemidlers bivirkningsprofil. Der er ikke identificeret signaler om sikkerhedsproblemer ved de udvalgte biologiske lægemidler, herunder ved skift mellem biologiske og biosimilære lægemidler, i forbindelse med gennemgangen af bivirkningsindberetningerne. Der er dog forskelle i bivirkningsfrekvenserne inden for de forskellige organklasser (bilag 1), 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 der også hovedsageligt indberettet kendte bivirkninger.

Remsima blev markedsført i marts 2015. Forbrugsdata viser, at regionerne har fulgt Medicinrådets anbefalinger om at skifte fra Remicade til Remsima, og i første halvår af 2017 var 98% af forbruget af lægemidler med infliximab var med præparatet Remsima.

Benepali blev markedsført i februar 2016, og forbrugstal viser, at patienternes behandling i høj grad er skiftet fra Enbrel til biosimilære lægemidler Benepali. I første halvår af 2017 var 79% af forbruget af lægemidler med etanercept præparatet Benepali.

I perioden er der rapporteret flere utilsigtede hændelser til Dansk Patientsikkerhedsdatabase (DPSD) om de udvalgte biologiske/biosimilære lægemidler. Det er imidlertid vurderet, at hændelserne er relateret til medicin håndteringen, og at ingen af de rapporterede utilsigtede hændelser er relaterede til sikkerheden ved selve lægemidlerne. Derfor er hændelserne ikke beskrevet i denne analyse.

Lægemiddelstyrelsen har modtaget oplysninger om batchnummer i omkring to tredjedele af indberetningerne, hvilket er en stigning i forhold til tidligere opgørelser. Det er især i indberetninger om Benepali og Remsima, hvor indberetter har angivet batchnummeret i den oprindelige indberetning, eller hvor det efterfølgende har været muligt at indhente batchnummeret. Der er ikke observeret en sammenhæng mellem batchnumre og indberettede formodede bivirkninger.

I første halvdel af 2017 blev nogle af resultaterne fra studierne fra DANBIO¹⁴ og Nor-switch¹⁵, publiceret. De omhandler skift mellem originalt (referencelægemiddel) og biosimilært lægemiddel med indholdsstoffet infliximab. Glinborg B. et al. (10) beskriver patienter med arthritis, som skiftede fra referencelægemidlet Remicade til det biosimilære lægemiddel Remsima uden, at det havde negativ virkning på sygdomsaktiviteten. Jørgensen KK. et al. (11) skriver, at på baggrund af resultaterne fra deres studie foreslås, at patienter, der behandles med infliximab, kan skiftes fra referencelægemidlet til det biosimilære lægemiddel.

8

Bilag I: Indberettede bivirkninger fordelt på lægemidler og organklasser

I dette bilag er de indberettede bivirkninger i perioden 1. januar til 30. juni 2017 for lægemidlerne Remicade, Remsima, Enbrel og Benepali vist. Det er de eneste lægemidler, hvor der er modtaget indberetninger for både referencelægemidlet og det biosimilære lægemiddel.

Remicade

Der er i perioden modtaget 4 indberetninger, hvor Remicade er beskrevet som formodet årsag til bivirkninger. Indberetningerne indeholder i alt 11 bivirkninger.

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

¹⁴ 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.

¹⁵ Nor-switch studiet er et uafhængigt studie sponsoreret af den norske regering med henblik på at vurdere sikkerheden ved at skifte voksne patienter fra Remicade til behandling med Remsima.

Organklasse	Antal bivirkninger indberettet i alvorlige indberetninger	Antal bivirkninger indberettet i ikke-alvorlige indberetninger	Total
Generelle symptomer, træthed og ubehag i brystet	1	1	2
Infektioner, urinvejsinfektion	1	-	1
Ændringer i laboratoriesvar, væggtab	1	-	1
Neoplasmer, fx lunge og nyrekræft	3	-	3
Symptomer fra nyre og urinveje, hæmaturi	1	-	1
Symptomer fra respirationsvejene, dyspnø	-	1	1
Symptomer fra kar, rødme	-	1	1
Mediciske procedurer, produkt substitution	1	-	1
Total	8	3	11

Remsima

Der er i perioden modtaget 41 indberetninger, hvor Remsima er beskrevet som formodet årsag til bivirkninger. Indberetningerne indeholder i alt 94 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 trombocytopeni, anæmi	4	-	4
Symptomer fra hjertet, takykardi, cyanose	2	-	2
Symptomer fra øjet, hyperæmi	1	-	1
Symptomer fra mave-tarmkanalen, dysfagi	1	-	1
Generelle symptomer, fx træthed og feber	10	3	13
Symptomer fra leveren, fx forhøjelse af leverenzymmer	-	1	1
Symptomer fra immunsystemet, fx serumsyge	7	1	8

Infektioner, fx pneumoni og urinvejsinfektion	7	-	7
Forgiftninger, skade og komplikationer fx infusionsreaktion	1	-	1
Ændringer i laboratoriesvar, forhøjelse af CRP og leverenzymmer i serum	1	1	2
Symptomer fra muskel og skelet, fx myalgi og arthralgi	6	-	6
Neoplasmer, fx cervixcancer	2	-	2
Symptomer fra nervesystemet, fx tremor	3	4	7
Psykiatriske symptomer, insomni	-	1	1
Symptomer fra nyre og urinveje, urininkontinens	1	-	1
Symptomer fra respirationsvejene, fx dyspnø og hoste	14	-	14
Symptomer fra huden, fx udslæt og kløe	9	9	18
Symptomer fra kar, fx hyper- og hypotension	2	2	4
Mediciske procedurer, produkt substitution	1	-	1
Total	72	22	94

Enbrel

Der er i perioden modtaget 7 indberetninger, hvor Enbrel er beskrevet som formodet årsag til bivirkninger. Indberetningerne indeholder i alt 25 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 blodet, neutropeni og trombocytopeni	2	-	2
Symptomer fra øjet, synssvækkelse	-	1	1
Generelle symptomer, fx symptomer på injektionsstedet som smerter og ubehag	4	1	5

Infektioner, fx pneumoni og rhinitis	2	5	7
Forgiftninger, skader og komplikationer, forkert teknik brugt	2	-	2
Symptomer fra muskel og skelet, kæbesmerter	-	1	1
Neoplasmer, endetarmskræft	1	-	1
Symptomer fra nervesystemet, transversel myelitis	1	-	1
Problematikker omkring produktet, kvalitetsproblematikker	-	2	2
Psykiatriske symptomer, insomni	-	1	1
Symptomer fra respirationsvejene, hoste og sår i næseslimhinden	1	1	2
Total	13	12	25

Benepali

Der er i perioden modtaget 12 indberetninger, hvor Benepali er beskrevet som formodet årsag til bivirkninger. Indberetningerne indeholder i alt 38 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 øjet, glaukom	1	-	1
Symptomer fra mave-tarmkanalen, kvalme og smerter	1	2	3
Generelle symptomer, fx ubehag og træthed	1	5	6
Immunsystemet, hypersensitivitet	2	0	2
Ændringer i laboratoriesvar, væggtab	-	1	1
Symptomer fra muskel og skelet, fx smerter og muskelsvaghed	-	3	3

Neoplasmer, fx lunge- og nyrekræft	3		3
Problematikker relateret til produktet, produkt substitution	1	1	2
Symptomer fra nervesystemet, hovedpine og svimmelhed.	1	2	3
Psykiatriske symptomer, angst og derealisation	-	2	2
Symptomer fra reproduktive organer, erektil dysfunktion	-	1	1
Symptomer fra respirationsvejene, hoste og dyspnø	1	1	2
Symptomer fra huden, fx hårtab og udslæt	3	3	6
Kirurgiske og medicinske procedurer, produktsubstitution	1	2	3
Total	15	23	38

9 Referenceliste

1. Produktresumé for [Genotropin](#)
2. Produktresumé for [Remicade](#)
3. Produktresumé for [Remsima](#)
4. Solomon D.H. et al: Observational studies on the risk of cancer associated with TNF-inhibitors in RA: A review of their methodologies and results. *Arthritis Rheum.* 2012 January; 64(1): 21-32
5. Produktresumé for [Enbrel](#)
6. Produktresumé for [Benepali](#)
7. Bivirkningsindberetninger om og forbrug af udvalgte biologiske lægemidler. Handleplanen om bedre overvågning af biologiske lægemidler 2015-2016. [Lægemedelstyrelsen hjemmeside, marts 2017.](#)
8. Behandlingsvejledningerne for biologisk behandling af dermatologiske lidelser, kroniske inflammatoriske tarmsygdomme, aksial spondylarthritis, psoriasis arthritis og reumatoid arthritis <http://www.medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger>
9. 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>

10. Glintborg B et al. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcome compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;389:2304-16.
11. Jørgensen KK et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2017; 0:1-6.