

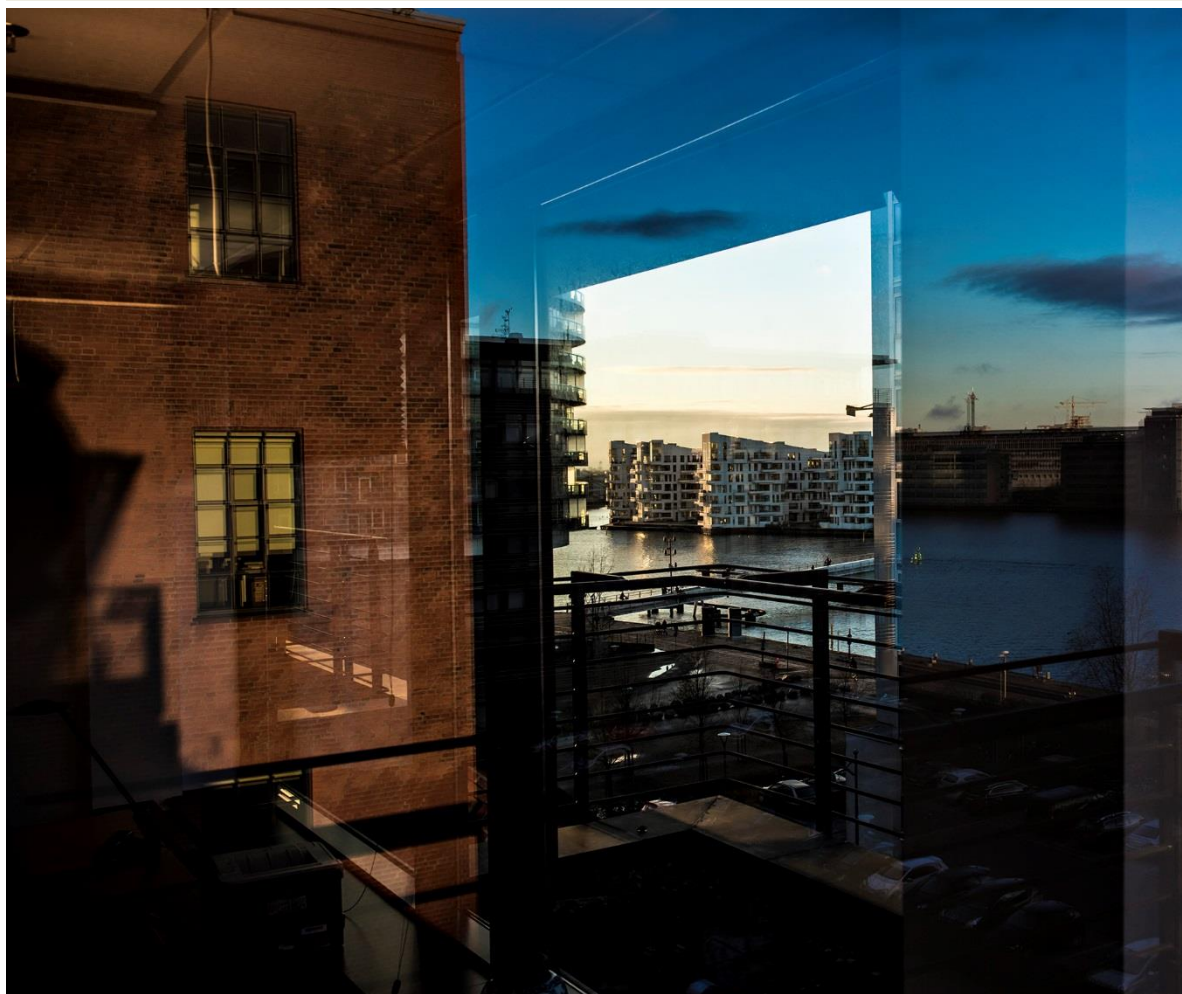


**LÆGEMIDDELSTYRELSEN**  
DANISH MEDICINES AGENCY

MARTS 2018

# Bivirkningsindberetninger om og forbrug af udvalgte biologiske lægemidler

Overvågning af udvalgte biologiske lægemidler i perioden 1.juli til 31. december 2017



© Lægemiddelstyrelsen, 2018

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

Det er ikke tilladt at genbruge billeder fra publikationen.

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S  
lmst.dk

**Emneord**

Biologiske lægemidler, biosimilære lægemidler, infliximab, etanercept

Dansk

**Version**

1.0

**Versionsdato**

Marts 2018 Udgivet af

Lægemiddelstyrelsen

ISBN Elektronisk 978-87-92390-26-4

# Indhold

---

<b>1</b>	<b>Indledning</b>	<b>4</b>
1.1	Lægemedlerne	4
<b>2</b>	<b>Resumé og konklusion</b>	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>Bivirkningsindberetninger</b>	<b>7</b>
3.1	Alirocumab	9
3.2	Bezlotoxumab	10
3.3	Daratumumab	10
3.4	Idarucizumab	10
3.5	Inotuzumab ozogamicin	11
3.6	Ixekizumab	11
3.7	Mepolizumab	11
3.8	Olaratumab	11
3.9	Follitropin alfa	12
3.10	Etanercept	12
3.10.1	Enbrel	13
3.10.2	Benepali	13
3.10.3	Behandlingsskift fra Enbrel til Benepali	14
3.11	Infliximab	15
3.11.1	Remicade	15
3.11.2	Remsima	16
3.11.3	Inflectra	18
3.11.4	Behandlingsskift fra Remicade til Remsima/Inflectra	19
3.12	Fatale indberetninger	19
3.12.1	Remsima	19
3.12.2	Idarucizumab	19
<b>4</b>	<b>Utilsigtede hændelser</b>	<b>19</b>
<b>5</b>	<b>Batchnumre</b>	<b>20</b>
<b>6</b>	<b>Forbrug</b>	<b>21</b>
<b>7</b>	<b>Konklusion</b>	<b>23</b>
<b>8</b>	<b>Bilag I: Indberettede bivirkninger fordelt på lægemidler og organklasser</b>	<b>24</b>
<b>9</b>	<b>Referenceliste</b>	<b>29</b>

# 1 Indledning

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

I foråret 2017 viste [afrapporteringen](#) af handleplanen om bedre overvågning af biologiske lægemidler, biosimilære lægemidler og vacciner 2015-2016, 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. Den [første publikation](#) efter afrapporteringen blev publiceret i oktober 2017 og omhandler perioden 1. januar til 30. juni 2017. For denne periode er der - ligesom for den forrige periode - ikke identificeret signaler om sikkerhedsproblemer ved de aktuelle lægemidler. I denne publikation er der fokus på perioden 1. juli til 31. december 2017, og lægemidlerne fremgår af tabel 1. Bivirkningsindberetninger om formodede bivirkninger ved de udvalgte biologiske lægemidler, som Lægemiddelstyrelsen har modtaget i perioden, er analyseret. 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 batchnumre og eventuelle sammenhænge mellem batchnumre og indberettede formodede bivirkninger.

De utilsigtede hændelser, som i samme periode er rapporteret til Dansk Patientsikkerhedsdatabase (DPSD) om lægemidlerne, er vurderet med henblik på, om de er relateret til sikkerheden ved selve lægemidlerne eller medicin håndteringen.

Forbruget af lægemidlerne i perioden er ligeledes analyseret.

## 1.1 Lægemidlerne

Nedenfor ses listen over udvalgte biologiske lægemidler for perioden 1. juli til 31. december 2017. Sammenhæng mellem lægemidler, indholdsstoffer, referencelægemidler/biosimilære lægemidler samt markedsføringsdatoer er vist.

Lægemiddel	Indholdsstof	Referencelægemiddel/biosimilært lægemiddel	Markedsføringsdato
Praluent	Alirocumab	Ingen	26-10-2015
Zinplava	Bezlotoxumab	Ingen	13-03-2017
Blincyto	Blinatumomab	Ingen	04-01-2016
Kyntheum	Brodalumab	Ingen	11-09-2017
Darzalex	Daratumumab	Ingen	01-08-2016
Elocta	Efmoroctocog alfa	Ingen	04-01-2016
Empliciti	Elotuzumab	Ingen	06-06-2016
Rekovellet	Follitropin delta	Ingen	27-02-2017
Praxbind	Idarucizumab	Ingen	21-12-2015
Besponsa	Inotuzumab ozogamicin	Ingen	28-08-2017

Taltz	Ixekizumab	Ingen	18-07-2016
Nucala	Mepolizumab	Ingen	04-01-2016
Portrazza	Necitumumab	Ingen	20-06-2016
Spinraza	Nusinersen	Ingen	03-07-2017
Lartruvo	Olaratumab	Ingen	05-12-2016
Natpar	Parathyroideahormon	Ingen	03-07-2017
OctaplasLG	Plasmaproteinkoagulationsfaktorer, humane, med plasminhæmmer og von Willebrand faktor	Ingen	07-11-2016
Cinqaero	Reslizumab	Ingen	26-09-2016
Obizur	Susoctocog alfa	Ingen	12-09-2016
Gonal-f	Follitropin alfa	Referencelægemiddel til Ovaleap	12-04-2004
Ovaleap	Follitropin alfa	Biosimilært til Gonal-f	04-07-2016
Neupogen	Filgrastim	Referencelægemiddel til Accofil	22-04-1991
Accofil	Filgrastim	Biosimilært til Neupogen	27-02-2017
Enbrel	Etanercept	Referencelægemiddel til Benepali	21-07-2003
Benepali	Etanercept	Biosimilært til Enbrel	29-02-2016
Remicade	Infliximab	Referencelægemiddel til Inflectra og Remsima	22-09-1999
Inflectra	Infliximab	Biosimilært til Remicade	16-02-2015
Remsima	Infliximab	Biosimilært til Remicade	02-03-2015

*Tabel 1: De udvalgte biologiske lægemidler der har været særlig fokus på i perioden 1.juli til 31.december 2017<sup>1</sup>.*

Alle lægemidlerne på listen har været underlagt skærpet indberetningspligt, og læger, tandlæger og jordemødre skulle derfor 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

<sup>1</sup> Listen blev sidst opdateret 9. oktober 2017

bivirkningsindberetningen, når indberetningen vedrørte et af de biologiske lægemidler, der fremgår af tabel 1, og som var optaget på listen over udvalgte biologiske lægemidler<sup>2</sup>.

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 både lægemidlerne og deres referencelægemidler tilføjet på listen. Desuden vil Lægemiddelstyrelsen også løbende vurdere, om lægemidlerne skal forblive på listen. Når der i en periode ikke er set signaler 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 biologiske lægemidler er som anført 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.juli til 31.december 2017 er der modtaget i alt 100 indberetninger om formodede bivirkninger ved de udvalgte biologiske/biosimilære lægemidler på listen. De fleste indberetninger (77%) 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 kun modtaget få bivirkningsindberetninger om referencelægemidlerne.

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 modtaget få indberetninger om formodede bivirkninger i forbindelse med skift fra referencelægemidlet til det biosimilære lægemiddel for etanercept. Der er ikke modtaget indberetninger om formodede bivirkninger ved skift mellem referencelægemiddel og det biosimilære lægemiddel for infliximab. Det afspejler, at skiftet til det biosimilære lægemiddel for de fleste brugere af infliximab og etanercept er sket før 2017.

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

Lægemidler med infliximab har været i udbud i 2017. Inflectra vandt udbuddet i efteråret og har fra 1.oktober været billigere end Remsima. Regionerne har derfor skiftet fra Remsima til

---

<sup>2</sup> Lægemiddelstyrelsen udarbejder og ajourfører en liste med entydig identifikation af de biologiske lægemidler, hvor hver indberetning så vidt muligt skal indeholde oplysninger om lægemidlets navn og batchnummer. Listen offentliggøres på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside, jf. § 9 i bekendtgørelse nr. 1823 af 15. december 2015 om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m. Lægemidlerne i tabel 1 var optaget på listen i perioden.

Inflectra pr. 1.oktober 2017. Remsima og Inflectra fremstilles af den samme lægemiddelvirksomhed, og er det samme lægemiddel. Det er blot navne og emballage, der er forskellige. Bivirkningsindberetninger modtaget om Inflectra er dog behandlet i et særskilt underafsnit under afsnittet om infliximab.

Forbruget af lægemidlerne for perioden 1.juli til 31.december 2017 er analyseret. I anden halvdel af 2017 lå 50% af forbruget af infliximab på Inflectra, og for sidste kvartal af 2017 lå det på 96% af det samlede forbrug. Forbrugsdata viser således, at regionerne har fulgt Medicinrådets<sup>3</sup> anbefalinger om at skifte fra Remsima til Inflectra.

Lægemiddelstyrelsen har modtaget oplysninger om batchnumre i 72% af de bivirkningsindberetninger, der vedrører lægemidlerne på listen. Der er ikke observeret en sammenhæng mellem batchnumre og indberettede formodede bivirkninger.

I den aktuelle periode er der rapporteret flere utilsigtede hændelser om de udvalgte biologiske/biosimilære lægemidler til Dansk Patientsikkerhedsdatabase (DPSD). DPSD drives og supporteres af Styrelsen for Patientsikkerhed. Det er imidlertid vurderet, at de fleste rapporterede utilsigtede hændelser set ved de udvalgte biologiske lægemidler også i denne periode er relateret til medicinbehandling (ordination, dosering mv.) og ikke til sikkerheden ved selve lægemidlerne. De er derfor ikke inkluderet i denne analyse. I én rapport er der dog beskrevet en utilsigtet hændelse, hvis problematik ligger inden for Lægemiddelstyrelsens område. Rapporten omhandler en misforståelse af teksten på pakningen til lægemidlet Praxbind. Der arbejdes videre med denne problematik i Lægemiddelstyrelsen, og det undersøges i samarbejde med European Medicines Agency (EMA), om der er behov for at ændre teksten på pakningen.

### 3

## Bivirkningsindberetninger

Læger, tandlæger og jordemødre skal de første to år fra markedsføringen af et godkendt lægemiddel<sup>4</sup> indberette alle formodede bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen (bortset fra formodede bivirkninger som følge af medicineringsfejl), som de har set hos deres patienter. Herefter omfatter indberetningspligten alle alvorlige eller uventede formodede bivirkninger<sup>5</sup> (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.

---

<sup>3</sup> Før 2017 RADS (Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin)

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> Ved en uventet bivirkning forstås en bivirkning fremkaldt af et lægemiddel, hvis art, alvor eller resultat ikke er nævnt i produktresuméet. Et produktresumé er et godkendt resumé af lægemidlets egenskaber.

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 er skærpet indberetningspligt for **alle** biologiske/biosimilære lægemidler, der er øget fokus på, idet læger, tandlæger og jordemødre skal indberette alle formodede bivirkninger ved disse lægemidler set hos de patienter, de har i behandling eller har behandlet, bortset fra formodede bivirkninger som følge af medicineringsfejl.

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.

Lægemiddelstyrelsen har i perioden 1.juli til 31.december 2017 modtaget i alt 100 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	7	2
Zinplava	Bezlotoxumab	1	1
Blinicyto	Blinatumomab	0	0
Kyntheum	Brodalumab	0	0
Darzalex	Daratumumab	1	1
Elocta	Efmoroctocog alfa	0	0
Empliciti	Elotuzumab	0	0
Rekovellev	Follitropin delta	0	0
Praxbind	Idarucizumab	1	1
Besponsa	Inotuzumab ozogamicin	1	1
Taltz	Ixekizumab	2	2
Nucala	Mepolizumab	4	2
Portrazza	Necitumumab	0	0
Spinraza	Nusinersen	0	0
Lartruvo	Olaratumab	2	1



Natpar	Parathyroideahormon	0	0
OctaplasLG	Plasmaproteinkoagulationsfaktorer, humane, med plasminhæmmer og von Willebrand faktor	0	0
Cinquaero	Reslizumab	0	0
Obizur	Susoctocog alfa	0	0
Gonal-f	Follitropin alfa	4	1
Ovaleap	Follitropin alfa	0	0
Neupogen	Filgrastim	0	0
Accofil	Filgrastim	0	0
Enbrel	Etanercept	2	1
Benepali	Etanercept	16	5
Remicade	Infliximab	9	5
Inflextra	Infliximab	15	8
Remsima	Infliximab	36	17
Lægemiddel ikke opgivet	Infliximab	3	1
<b>Total</b>		<b>104 (100)</b>	<b>49 (45)</b>

*Tabel 2: Bivirkningsindberetninger modtaget i perioden 1.juli til 31.december 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 4 alvorlige indberetninger er flere af lægemidlerne i tabel 2 mistænkt for at være årsag til bivirkningerne. I to af indberetningerne er både Remicade og Remsima mistænkt, i én er Inflextra og Remsima mistænkt og i en anden indberetning Enbrel og Benepali.

Der er i perioden ikke modtaget indberetninger om lægemidlerne Blincyto, Kyntheum, Elocta, Empliciti, Rekovelle, Portrazza, Spinraza, Natpar, OctaplasLG, Cinquaero, Obizur, Ovaleap, Neupogen og Accofil. 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. For flere af de lægemidler, hvor der ikke er modtaget bivirkningsindberetninger, har der i perioden ikke været et forbrug.

### 3.1 Alirocumab

Alirocumab markedsføres under navnet Praluent. Det er et monoklonalt antistof, der anvendes til behandlingen af forhøjet kolesterolindhold i blodet (hyperkolesterolemie) (1).

Der er modtaget i alt 7 bivirkningsindberetninger, 2 alvorlige og 5 ikke-alvorlige.

### **Alvorlige indberetninger**

Den ene alvorlige indberetning omhandler en patient, som bl.a. fik influenzalignende symptomer, intermitterende hjertebanken og nærsynkope. Hjertebanken og nærsynkope oplevede patienten to dage efter infusionen. Det er ikke kendte bivirkninger. Den anden omhandler en patient, der fik blodplademangel (trombocytopeni). Det er ligeledes ikke en kendt bivirkning.

### **Ikke-alvorlige indberetninger**

To indberetninger omhandler patienter, som fik henholdsvis lændesmerter og forstoppelse i forbindelse med behandling med lægemidlet. En anden patient fik diarré få dage efter injektionen. Det er ikke en kendt bivirkning.

En anden patient fik næseflod (rhinoré) og nyste i forbindelse med behandlingen. Det er kendte bivirkninger.

Den sidste indberetning omhandler en patient, som fik kreatinforhøjelse<sup>6</sup> og muskelsmerter i forbindelse med behandlingen. Det er ikke kendte bivirkninger ved alirocumab, men patienten blev også behandlet med clopidogrel. Bivirkningerne er kendte for dette lægemiddel.

## 3.2 Bezlotoxumab

Der er modtaget 1 alvorlig indberetning. Den omhandler en patient, der oplevede recidiv af clostridium difficile infektion (CDI). Clostridium difficile er en bakterie, som forårsager diarré og tarmbetændelse. Lægemidlet er markedsført under navnet Zinplava. Det er indiceret til forebyggelse af recidiv af CDI hos voksne med høj risiko for recidiv. Recidivraten for CDI inden for 12 uger efter infusion med bezlotoxumab er i et klinisk forsøg opgjort til at være omkring 17% (2).

## 3.3 Daratumumab

Der er modtaget 1 alvorlig indberetning, som omhandler et barn, der fik en toksisk hjernelidelse (encefalopati) i forbindelse med behandling af blodkræft (leukæmi). Det er ikke en kendt bivirkning, der er beskrevet i produktresuméet. Det er den eneste indberetning i databasen om toksisk encefalopati som bivirkning til daratumumab. Lægemidlet markedsføres under navnet Darzalex, som er godkendt til behandling af knoglemarvskræft (myelomatose) hos voksne. Lægemidlets sikkerhed og virkning hos børn 0-18 år er ikke klarlagt, og lægemidlet er ikke godkendt til denne aldersgruppe (3).

## 3.4 Idarucizumab

Lægemidlet markedsføres under navnet Praxbind. Det er en antidot<sup>7</sup> til det blodfortyndende lægemiddel dabigatran (Pradaxa) (4). Der er modtaget 1 alvorlig indberetning. Det er en indberetning med fatal udgang, og den er beskrevet i afsnit 3.12 under fatale indberetninger.

---

<sup>6</sup> Kreatinin er et affaldsstof som dannes i muskler og findes i blodet

<sup>7</sup> Lægemiddel der modvirker et andet lægemiddels virkning.

### 3.5 Inotuzumab ozogamicin

Lægemidlet markedsføres under navnet Besponsa, som er godkendt til behandling af en særlig type blodkræft (leukæmi) (5).

Der er modtaget 1 alvorlig indberetning. Den omhandler en patient, som fik en toksisk hjernebetændelse (encephalitis) som formodet bivirkning til lægemidlet. Det er ikke beskrevet i produktresuméet for det aktuelle lægemiddel eller i litteraturen. Det er den eneste indberetning i databasen om toksisk encephalitis som bivirkning til inotuzumab ozogamicin. Patienten blev også behandlet med to øvrige kræftlægemidler (Farydak og Imnovid).

### 3.6 Ixekizumab

Der er modtaget 2 alvorlige indberetninger. Den ene omhandler en patient, som i forbindelse med behandling med lægemidlet fik høj feber. Den anden omhandler en patient, som fik en gærsvampeinfektion (candidiasis) i munden og i spiserøret. Ixekizumab bruges til behandling af psoriasis. Det er markedsført under navnet Taltz. Behandling med ixekizumab er forbundet med en øget forekomst af infektioner, f.eks. influenza og gærsvampeinfektion i munden (6).

### 3.7 Mepolizumab

Lægemidlet markedsføres under navnet Nucala. Det er et monoklonalt antistof, som er godkendt til behandling af astma (7).

Der er modtaget 4 indberetninger om mepolizumab, 2 alvorlige og 2 ikke-alvorlige indberetninger.

#### **Alvorlige indberetninger**

Den ene indberetning omhandler en patient, som udviklede kræft i tonsillerne (mandlerne). Udvikling af kræft er ikke en kendt bivirkning til dette lægemiddel. I indberetningen er beskrevet, at patienten i sidste kalenderår modtog immunsupprimerende behandling (CellCept). Patienter, der får immunsuppressiv behandling med kombinationer af lægemidler, som inkluderer CellCept, har forøget risiko for at udvikle lymfomer og andre maligne lidelser. Den anden omhandler en patient, som fik lungebetændelse som formodet bivirkning til behandlingen. Infektioner i nedre luftveje er kendte bivirkninger.

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

En indberetning omhandler en patient, som i forbindelse med behandlingen følte sig depressiv. Det er ikke en kendt bivirkning, og det er den eneste indberetning i databasen om depressivitet som formodet bivirkning til mepolizumab. En anden omhandler en patient, som fik rygsmerter, som er en kendt bivirkning.

### 3.8 Olaratumab

Lægemidlet markedsføres under navnet Lartruvo. Det er godkendt til behandling af bløddelsarkomer (8). Bløddelssarkomer er en kræftsygdom, der opstår i kroppens støttevæv, f.eks. muskler, bindevæv, fedtvæv og kar.

Der er modtaget 2 indberetninger om olaratumab, 1 alvorlig og 1 ikke-alvorlig.

Den alvorlige indberetning omhandler en patient, som fik kløe i halsen og rødme i ansigtet i forbindelse med infusion af lægemidlet. Patienten blev indlagt på hospitalet til behandling af bivirkningen.

Den ikke-alvorlige indberetning omhandler ligeledes en patient, der fik en overfølsomhedsreaktion med irritativ fornemmelse i halsen og kløende fornemmelse på begge fødder. Symptomerne opstod i umiddelbar relation til infusionen.

Infusionsreaktioner af forskellige alvorlighedsgrader er kendte bivirkninger til lægemidlet.

### 3.9 Follitropin alfa

Follitropin alfa anvendes hovedsagelig som led i fertilitetsbehandling (9).

Der er modtaget 4 indberetninger om Follitropin alfa (Gonal-f), 1 alvorlig og 3 ikke-alvorlige.

#### **Alvorlig indberetning**

Indberetningen omhandler en patient, som oplevede hyperstimulation af æggestokke med bl.a. ophobning af væske i bughulen. Det er en kendt bivirkning.

#### **Ikke alvorlige indberetninger**

En indberetning omhandler en patient, der oplevede humørsvingninger og træthed i forbindelse med behandling med lægemidlet. En anden omhandler en patient, der oplevede mavesmerter, hovedpine, vægtøgning, træthed og humørsvingninger. Mavesmerter, hovedpine, vægtøgning og humørsvingninger er kendte bivirkninger til lægemidlet.

Den tredje indberetning omhandler en patient, hvis leverfunktion blev påvirket under behandlingen. Påvirkning af leverfunktionen er ikke en kendt bivirkning til lægemidlet, men patienten var også i behandling med andre lægemidler, som er mistænkt som årsag til bivirkningen, bl.a. Bioclavid. Leverpåvirkning er en kendt bivirkning til Bioclavid.

Ingen af bivirkningerne er opstået i forbindelse med skift fra referencelægemiddel til det biosimilære lægemiddel.

### 3.10 Etanercept

Lægemidler indeholdende etanercept anvendes i behandlingen af gigt og psoriasis. Det er markedsført som henholdsvis Enbrel (referencelægemiddel) og Benepali (biosimilært lægemiddel).

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 i behandling længere tid end de patienter, for hvem der er indberettet bivirkninger om Benepali.

17 indberetninger modtaget i perioden omhandler etanercept. 2 af disse beskriver bivirkninger om referencelægemidlet Enbrel og 16 om det biosimilære lægemiddel Benepali. I en indberetning er både Enbrel og Benepali mistænkt for at være årsag til bivirkningen.

### 3.10.1 Enbrel

Der er modtaget 2 indberetninger om Enbrel, heraf 1 alvorlig indberetning.

#### **Alvorlige indberetninger**

I den alvorlige indberetning om Enbrel er Benepali også mistænkt. Indberetningen omhandler en patient, som udviklede nyrekræft som formodet bivirkning til behandlingen med etanercept. Det er ikke oplyst, om patienten var blevet behandlet med methotrexat.

Med den nuværende viden kan man ikke udelukke en mulig risiko for udvikling af lymfomer eller andre maligne sygdomme hos patienter behandlet med et TNF-blokerende middel (10). En gennemgang af flere studier om emnet viser en lille eller ingen forøget kræftisiko associeret med brug af TNF-blokerende lægemidler (11).

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

Indberetningen omhandler en patient, der oplevede gener fra maven og tarmene samt influenzalignende symptomer i forbindelse med behandlingen. Infektioner er en almindelig forekommende bivirkning ved behandling med etanercept (10).

### 3.10.2 Benepali

Der er modtaget 16 indberetninger om Benepali, heraf 5 alvorlige indberetninger. I en alvorlig indberetning er både Enbrel og Benepali mistænkt.

#### **Alvorlige indberetninger**

##### Maligne lidelser

To indberetninger omhandler udvikling af kæft som formodet bivirkning. Den ene omhandler en patient, der udviklede nyrekræft, og som er omtalt ovenfor, idet også lægemidlet Enbrel er mistænkt. Den anden omhandler en patient, som udviklede brystkræft. Patienten var også blevet behandlet med methotrexat. Med den nuværende viden kan man ikke udelukke en mulig risiko for udvikling af lymfomer eller andre maligne sygdomme hos patienter behandlet med et TNF-blokerende middel (12). Se endvidere ovenfor.

##### Neutropeni

En anden indberetning omhandler en patient, som udviklede en svær neutropeni<sup>8</sup>, som medførte, at han blev indlagt på et hospital. Neutropeni er en kendt bivirkning til lægemidlet.

##### Ekstrasystoler

En indberetning omhandler en patient, som i forbindelse med administrationen af lægemidlet, fik ventrikulære ekstrasystoler<sup>9</sup>. De forsvandt umiddelbart efter administrationen stoppede, og det er ikke en kendt bivirkning til lægemidlet. Det er den eneste indberetning i databasen om etanercept, der er kodet som ventrikulær arytm<sup>10</sup>/ekstrasystoler.

---

<sup>8</sup> Lille antal af neutrofile leukocytter i blodet

<sup>9</sup> Systolen er hjertets sammentrækningsfase

<sup>10</sup> En arytm<sup>i</sup> er en hjerterytmeforstyrrelse

### Dyb vene trombose

En anden indberetning omhandler en patient, der udviklede en blodprop (trombe) i de dybe vener. Tromboemboliske hændelser er ikke kendte bivirkninger til lægemidler med etanercept. Den aktuelle patient blev også behandlet med methotrexat. Tromboemboliske hændelser er kendte bivirkninger ved methotrexat.

En af mange risikofaktorer for udvikling af dybe vene tromboser er autoimmune sygdomme (13).

### Ikke alvorlige indberetninger

#### Manglende effekt

Fire indberetninger omhandler manglende effekt af det biosimilære lægemiddel. I tre af indberetningerne er nævnt, at ved skift fra referencelægemidlet til det biosimilære lægemiddel opførte behandlingen med at virke. Ved skift tilbage til Enbrel havde etanercept igen virkning på sygdommen. Hvis effekten af det biosimilære lægemiddel aftager eller helt ophører, formodes det at skyldes en øget aktivitet i sygdommen, eller at det aktive indholdsstof ikke længere er effektivt for den aktuelle sygdom. Referencelægemidlet burde derfor heller ikke virke. Det kan umiddelbart ikke forklares, hvorfor referencelægemidlet virkede i disse tilfælde.

I en indberetning er ligeledes nævnt, at det biosimilære lægemiddel ikke virkede, men der er ikke beskrevet, at der var sket et skift fra referencelægemidlet.

#### Andre indberetninger

Indberetningerne omhandler bl.a. patienter med øget vægt, mundtørhed og karies samt svimmelhed. Det er ikke kendte bivirkninger. Der er også beskrevet udslet omkring indstiksstedet, som er en kendt bivirkning.

To af de ikke-alvorlige indberetninger er beskrevet under afsnit 3.8.2.1, idet det er vurderet, at bivirkningerne opstod i forbindelse med behandlingsskift fra Enbrel til Benepali.

## 3.10.3 Behandlingsskift fra Enbrel til Benepali

Der er modtaget 2 ikke-alvorlige indberetninger, hvor det er beskrevet, at bivirkningerne opstod i forbindelse med behandlingsskiftet fra referencelægemidlet til det biosimilære lægemiddel.

Den ene omhandler en patient, som efter 5 års behandling med Enbrel skiftede til Benepali og umiddelbart derefter fik diarré. To måneder efter blev behandlingen stoppet og symptomerne ophørte. Infektioner er kendte bivirkninger til lægemidlet, og diarré kan være et symptom på en infektion. Der er ingen oplysninger om tilbageskift til Enbrel. Man vil forvente de samme bivirkninger ved de biosimilære lægemidler, som man kender fra referencelægemidlet.

Den anden indberetning omhandler en patient, som efter behandlingsskift fra Enbrel til Benepali fik hovedpine få timer efter administrationen. Hovedpinen varede i 2 dage. Efter patienten fire gange havde fået administreret Benepali og efterfølgende fik hovedpine, blev det besluttet at skifte tilbage til Enbrel. Der er ingen oplysninger om eventuelle bivirkninger, herunder hovedpine efter, at patienten var skiftet tilbage til Enbrel. Som beskrevet ovenfor må man forvente de samme bivirkninger ved de biosimilære lægemidler, som man kender fra referencelægemidlet.

De indberetninger, som omhandler manglende effekt ved skift fra referencelægemiddel til det biosimilære lægemiddel, er beskrevet ovenfor.

## 3.11 Infliximab

Lægemedler indeholdende infliximab anvendes i behandlingen af gigt, psoriasis og inflammatoriske tarmsygdomme (14). Det er markedsført som Remicade (referencelægemedel), Remsima (biosimilært lægemiddel) og Inflectra (biosimilært lægemiddel).

Remicade blev markedsført i 1999, Inflectra i 2013 og Remsima i 2015. Remsima og Inflectra produceres af den samme fabrikant, og er det samme lægemiddel.

Den største del af indberetningerne omhandler infliximab, i alt 60 af de 100 indberetninger.

9 indberetninger omhandler referencelægemedlet Remicade, 36 det biosimilære lægemiddel Remsima og 15 det biosimilære lægemiddel Inflectra. I 3 indberetninger er lægemidlets navn ikke opgivet.

I 2 indberetninger er både Remsima og Remicade opgivet som mistænkte lægemidler, og i en anden både Remsima og Inflectra.

De 3 indberetninger, hvor lægemidlets navn ikke er opgivet, er alle fra litteraturen, 1 alvorlig og 2 ikke-alvorlige. Den alvorlige omhandler en gravid kvinde, som blev behandlet med infliximab og oplevede nedsat effekt af lægemidlet. I artiklen er beskrevet, at grundet sikkerhed for mor og barn, blev der udført kejsersnit før terminen (15). Kvinder i den fertile alder skal overveje at anvende sikker antikonception for at undgå graviditet og fortsætte med anvendelsen heraf i mindst 6 måneder efter den sidste behandling med infliximab (14). I den aktuelle artikel er beskrevet særlige omstændigheder ved kvindens sygdom (15).

De 2 ikke-alvorlige indberetninger omhandler nyfødte tvillinger, som blev diagnosticeret med nedsat IgG<sub>1</sub><sup>11</sup> i blodet, da de var 3 måneder gamle. Koncentrationen af IgG<sub>1</sub> var normaliseret ved 6 måneders alderen (16). Infliximab passerer moderkagen, og er blevet sporet i serum hos spædbørn op til 6 måneders alderen. Spædbørn, der har været eksponeret for infliximab i livmoderen, kan have øget risiko for infektion (14).

### 3.11.1 Remicade

Der er i alt modtaget 9 indberetninger om Remicade, heraf 5 alvorlige indberetninger. I 2 indberetninger er både Remicade og Remsima mistænkt som årsag til bivirkningerne.

#### **Alvorlige indberetninger**

##### Maligne lidelser

Der er modtaget 3 indberetninger om patienter, der udviklede maligne lidelser som formodede bivirkninger til behandling med Remicade. I én af disse er Remsima også mistænkt som årsag til den maligne lidelse.

En indberetning omhandler en patient, som fik kræft i tonsillerne (mandlerne). En anden omhandler en patient, som fik diagnosticeret Hodgkins sygdom<sup>12</sup>. Humira er sammen med Remicade mistænkt som årsag til bivirkningen i begge indberetninger. I den sidste indberetning er skrevet om en patient, som udviklede et kræft i endetarmen. I denne er Remsima

---

<sup>11</sup> IgG1 er et antistof

<sup>12</sup> En kræftform med ukontrolleret vækst af lymfeceller

også mistænkt for at være årsag til bivirkningen. Ingen af patienterne var blevet behandlet med methotrexat.

Med den nuværende viden kan det ikke udelukkes, at der er en mulig risiko for udvikling af lymfomer, leukæmi og andre maligniteter hos patienter, der behandles med TNF-antagonister (14). En gennemgang af flere studier om emnet finder en lille eller ingen forøget kræftisiko associeret med brug af TNF-blokerende lægemidler (11).

#### Polyneuropati

En indberetning omhandler en patient, som udviklede polyneuropati<sup>13</sup> som formodet bivirkning til behandlingen med Remicade. Polyneuropati er en kendt bivirkning til lægemidlet.

#### Forværring af sygdommen

Den sidste indberetning omhandler en patient, som oplevede en forværring af Crohns sygdom<sup>14</sup> under behandling med infliximab. Patienten var blevet behandlet med både Remicade og Remsima. Hvis effekten af det biologiske/biosimilære lægemiddel aftager eller helt ophører, formodes det at skyldes en øget aktivitet i sygdommen, eller at det aktive indholdsstof ikke længere er effektivt i forhold til patienten med den aktuelle sygdom.

### **Ikke-alvorlige indberetninger**

En indberetning omhandler en mand, der var i behandling med Remicade, da han gjorde sin partner gravid. Indberetninger om eksponering af fosteret via moderen eller via sæd er mulig, selv om der ikke er oplysninger om bivirkninger ved lægemidlet<sup>15</sup>. Det er senere muligt at lave opfølgning på disse indberetninger.

En anden indberetning omhandler en patient, hvor der er indberettet psoriasis-gigt som formodet bivirkning til behandlingen. I indberetningen er beskrevet, at patienten havde symptomer på psoriasis år før behandlingen med lægemidlet blev igangsat. Remicade kan medføre en debut eller forværring af psoriasis, men der er ikke evidens for, at lægemidlet kan medføre psoriasisgigt.

Andre indberetninger omhandler patienter, som blev trætte samt patienter, der fik allergiske reaktioner. Det er kendte bivirkninger til behandling med Remicade.

## 3.11.2 Remsima

Der er i alt modtaget 36 indberetninger om Remsima, heraf 17 alvorlige indberetninger. I 2 indberetninger er både Remicade og Remsima mistænkte lægemidler og i en anden både Remsima og Inflectra.

### **Alvorlige indberetninger**

#### Akutte infusionsreaktioner og forsinkede overfølsomhedsreaktioner

---

<sup>13</sup> **Polyneuropati** betyder, at flere af nerverne i kroppen (særligt i fødderne) ikke fungerer, som de skal.

<sup>14</sup> Kronisk tarmbetændelse

<sup>15</sup> GVP Module VI



Fire af indberetningerne omhandler akutte infusionsreaktioner og forsinkede overfølsomhedsreaktioner (fx angioødem<sup>16</sup> og nældefeber). I én af disse er Inflectra også mistænkt for at være årsag til bivirkningen. For de 3 patienter, der kun havde været i behandling med Remsima, havde behandlingsvarigheden været af varierende længde, før reaktionen opstod.

Akutte infusionsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner kan opstå under (inden for sekunder) eller få timer efter infusionen. I kliniske studier har forsinkede overfølsomhedsreaktioner også været rapporteret (17).

#### Maligne lidelser

Fire andre indberetninger omhandler udvikling af maligne lidelser (Hodgkins lymfom, modermærkekæft (malignt melanom) og kræft i henholdsvis mavesækken og endetarmen). Tre af patienterne blev samtidig eller var tidligere blevet behandlet med methotrexat. I indberetningen om udvikling af kræft i endetarmen er Remicade også mistænkt for at være årsag til bivirkningen.

Med den nuværende viden kan en mulig risiko for udvikling af lymfomer eller andre maligne sygdomme hos patienter behandlet med TNF blokerende middel ikke udelukkes (17). En gennemgang af flere studier om emnet finder en lille eller ingen forøget kræftisiko associeret med brug af TNF-blokerende lægemidler (11).

#### Hepatitis

To andre indberetninger omhandler personer, der fik leverbetændelse (hepatitis) i forbindelse med behandling med Remsima. Hepatitis er en kendt bivirkning til lægemidlet (17).

#### Interstitiel lungesygdom

En indberetning omhandler en patient, der udviklede en interstitiel lungesygdom (pneumonitis) i forbindelse med behandlingen. Det er en kendt bivirkning.

#### Tandfrakturer

En indberetning omhandler en patient, som efter flere års behandling med Remsima fik tandfrakturer. Der er tidligere modtaget en indberetning om tandskade i forbindelse med behandling med infliximab. Den omhandler en patient, der fik en tandskade grundet paradentose. Tandskader/tandfrakturer er ikke kendte bivirkninger, men patienter, som tager TNF-blokkere, er mere modtagelige for infektioner.

#### Forværring af sygdommen.

En indberetning omhandler en patient, som oplevede en forværring af Crohns sygdom under behandling med infliximab. Patienten var blevet behandlet med både Remicade og Remsima. Indberetningen er omtalt ovenfor under afsnittet 'Remicade'.

#### Epilepsi

En anden indberetning omhandler en patient, som omkring et år efter opstart af behandling med Remsima, fik stillet diagnosen epilepsi. Epilepsi er ikke en kendt bivirkning til lægemidlet. Der er i databasen i alt 3 indberetninger om epilepsi som formodet bivirkning til infliximab. Infliximab passerer imidlertid ikke blod-hjerne barrieren, hvorfor en sammenhæng er mindre sandsynlig (18).

---

<sup>16</sup> Angioødem er en form for nældefeber

### Dysfunktion af vestibularsystemet

En indberetning omhandler en patient, som oplevede en ikke nærmere specificeret dobbelt-sidig vestibular dysfunktion som formodet bivirkning til Remsima, Vestibularsystemet er en del af det indre øre, og ved dysfunktion ses svimmelhed/vertigo. Svimmelhed (lat. vertigo) er en forstyrrelse af balancefornemmelsen, en oplevelse af at miste balancen helt eller delvist i kortere eller længere tid. Vertigo er en kendt bivirkning til lægemidlet.

I de to sidste alvorlige indberetninger er beskrevet formodede bivirkninger med fatal udgang, og de er derfor omtalt i afsnittet 3.12 om fatale indberetninger.

### Ikke- alvorlige indberetninger

Indberetningerne omhandler hovedsagelig kendte bivirkninger som fx påvirkning af leverfunktionen, hovedpine og hudreaktioner som psoriasis lignende udslæt. Der er også indberetninger om patienter, der fik infusionsreaktioner med **kortåndethed**, svimmelhed og utilpashed.

### 3.11.3 Inflectra

Der er modtaget i alt 15 indberetninger om Inflectra, heraf 8 alvorlige indberetninger.

#### Alvorlige indberetninger

##### Akutte infusionsreaktioner og forsinkede overfølsomhedsreaktioner

Som beskrevet i kapitlet om Remsima er behandling med infliximab forbundet med akutte infusionsreaktioner og forsinkede overfølsomhedsreaktioner.

Der er modtaget 7 indberetninger, som omhandler anafylaktiske/allergiske reaktioner (hovedsagelig akutte infusionsreaktioner) som formodede bivirkninger. Langt de fleste patienter fik reaktionen i forbindelse med den anden infusion med infliximab. Den første infusion havde enten været med Inflectra eller Remsima. I én indberetning er både Remsima og Inflectra mistænkt for at være årsag til bivirkningen.

##### Uveitis

En anden indberetning omhandler en patient med Bechterews<sup>17</sup> sygdom, som i forbindelse med behandlingen udviklede uveitis. Uveitis er fællesbetegnelsen for en betændelsesreaktion i øjets regnbuehinde og årehinde (øjets uvea). Akut anterior uveitis optræder hos 25-30% af patienterne med Bechterews sygdom (13).

#### Ikke-alvorlige indberetninger

Indberetningerne omhandler hovedsagelig kendte bivirkninger til lægemidlet fx kvalme, svimmelhed, føleforstyrrelser (paræstesier), depression, søvnløshed, urticaria, hjerterytmeforstyrrelser (arytmier) mv.

---

<sup>17</sup> Rygsøjlegigt

### 3.11.4 Behandlingskift fra Remicade til Remsima/Inflextra

Det er vurderet, at der ikke er modtaget bivirkningsindberetninger opstået i forbindelse med skiftet fra referencelægemidlet til et af de biosimilære lægemidler til infliximab.

## 3.12 Fatale indberetninger

Der er modtaget 3 bivirkningsindberetninger, hvor det er beskrevet, at de formodede bivirkninger havde fatal udgang for patienterne. De 2 omhandler infliximab (Remsima), og den sidste idarucizumab.

### 3.12.1 Remsima

En indberetning omhandler en patient, som fik en interstitiel lungesygdom (pneumonitis) og senere fik respirationsstop. Interstitiel lungesygdom er en kendt bivirkning til lægemidlet.

Den anden omhandler en patient, som også blev behandlet med methotrexat for reumatoid arthrit. Patienten fik en lungebetændelse forårsaget af pneumocystis jirovecii. Patienten udviklede senere akut respiratorisk distress syndrom og afgik ved døden. Der er forøget forekomst af infektioner hos patienter, der behandles med lægemidlet (17).

### 3.12.2 Idarucizumab

Der er modtaget en indberetning fra litteraturen om idarucizumab, som havde fatal udgang for patienten. Den formodede bivirkning er beskrevet som blodforgiftning (sepsis) med multiorgan svigt. Det er ikke kendte bivirkninger til idarucizumab. I artiklen er skrevet om en patient, som var i behandling med dabigatran (Pradaxa). Patienten fik akut nyreinsufficiens sandsynligvis forårsaget af et kontrastmiddel, som var administreret en uge før. Patientens nyrestatus medførte forgiftning med Pradaxa og antidoten idarucizumab blev administreret.

I artiklen anføres, at patienten fik en lungebetændelse (aspirationspneumoni), som er mistænkt for at være årsag til infektionen - og sepsis (19).

## 4 Utilsigtede hændelser

I perioden fra 1.juli til 31.december 2017 er der rapporteret flere utilsigtede hændelser med de udvalgte biologiske/biosimilære lægemidler til Dansk Patientsikkerhedsdatabase (DPSD). Det er imidlertid vurderet, at de fleste rapporterede utilsigtede hændelser set ved de udvalgte biologiske lægemidler også 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. I én rapport er der dog beskrevet en utilsigtet hændelse, hvor problematikken ligger inden for Lægemiddelstyrelsens område.

Rapporten omhandler teksten på pakningen til lægemidlet Praxbind. Hver pakning indeholder 2 hætteglas af 50ml med 2.5g /50ml. Teksten på pakningen blev tolket, som om hele pakningen indeholdt 2.5g af lægemidlet. Patienten skulle have 5g og fik derfor en overdosis, da et tredje hætteglas blev administreret, inden man opdagede misforståelsen. Problematikken er

under behandling i Lægemiddelstyrelsen, og det undersøges i samarbejde med EMA, om der er behov for at ændre teksten på pakningen.

## 5 Batchnumre

For at undersøge om batchvariationer har indflydelse på sikkerheden af lægemidlerne, er det væsentligt, at overvågningen af biologiske og biosimilære lægemidler sker på produktniveau,

Læger, tandlæger og jordemødre 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<sup>18</sup>. Listen offentliggøres og ajourføres på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside<sup>19</sup>. Listen er dynamisk, og de lægemidler, der har været fokus på i perioden 1. juli til 31. december 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 enten telefonisk eller pr. e-mail.

For bivirkningsindberetninger modtaget i perioden 1. juli til 31. december 2017 er det forsøgt at indhente batchnummeret, hvis dette ikke har været påført i indberetningen. Det er dog ikke forsøgt at indhente batchnumre, hvis der i indberetningen er anført, 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 antaget, 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 lægemiddelnævnet ikke kendes (indberetninger fra litteraturen), vil det ikke være muligt at få oplysninger om batchnummeret.

Det er især i indberetninger om Remsima, Inflectra og Benepali, at indberetter har oplyst om batchnummeret i den oprindelige indberetning, eller hvor det efterfølgende har været muligt at indhente batchnummeret. Det er således især de biosimilære lægemidler, der i denne sammenhæng er fokus på.

I omkring halvdelen af indberetningerne om de udvalgte biologiske lægemidler har indberetter oplyst batchnummeret, og efter opfølgning fra Lægemiddelstyrelsen er der i 72% af indberetningerne blevet oplyst et batchnummer. For perioden september 2015 til december 2016 er der efter opfølgning blevet oplyst batchnumre for 46% af indberetningerne (20), og for første halvdel af 2017 er tallet 64% (21). Der er således sket en stigning i antallet af indberetninger, hvor der er angivet batchnummer. Både den andel af indberetningerne, hvor der er angivet et batchnummer ved indsendelsen og den andel af indberetningerne, hvor det efterfølgende har været muligt at indhente batchnummeret, er steget.

---

<sup>18</sup> Jf. § 7, stk. 2 i bekendtgørelse nr. 1823 af 15. december 2015 om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m.

<sup>19</sup> Jf. § 9 i bekendtgørelse nr. 1823 af 15. december 2015 om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m.

Lægemiddelstyrelsen vil i foråret 2018 orientere hospitaler og sundhedspersonale om status i forhold til indberetning af batchnumre og opfordre til at være mere opmærksomme på at oplyse om batchnummer ved indberetning om formodede bivirkninger om biologiske lægemidler.

Antallet af indberetninger pr. batchnummer varierer mellem 1 og 9. For et enkelt batch er der bedt om batchdokumentation. Batchdokumentationen viste intet unormalt. Der er ikke observeret en sammenhæng mellem batchnumre og indberettede formodede bivirkninger i perioden 1.juli til 31.december 2017.

## 6 Forbrug

For alle de biologiske lægemidler, der i perioden 1.juli til 31.december 2017 har været særlig fokus på, er forbruget i perioden undersøgt.

En DDD (Defineret Døgn Dosis) svarer til, hvad en gennemsnitlig voksen indtager pr. 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, der 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 forsøgt angivet i DDD. Men det er ikke alle lægemidler, der har en af WHO til delt DDD værdi, og måleenheden er derfor anderledes (se nedenfor). Forbruget skal være i samme måleenheder for at kunne sammenlignes.

Lægemiddel	Indholdsstof	Referencelægemiddel/biosimilær lægemiddel	Forbrug i DDD, hvis ikke andet er anført
Praluent	Alirocumab	Ingen	75.306
Zinplava	Bezlotoxumab	Ingen	2 styk
Blincyto	Blinatumomab	Ingen	2,71 mg aktivt stof
Kyntheum	Brodalumab	Ingen	0
Darzalex	Daratumumab	Ingen	2.732 g aktivt stof
Elocta	Efmoroctocog alfa	Ingen	833 tusinde enheder
Empliciti	Elotuzumab	Ingen	316 g aktivt stof
Rekovelte	Follitropin delta	Ingen	709
Praxbind	Idarucizumab	Ingen	106 styk
Besponsa	Inotuzumab ozogamicin	Ingen	0
Taltz	Ixekizumab	Ingen	12.717
Nucala	Mepolizumab	Ingen	29.972
Portrazza	Necitumumab	Ingen	0
Spinraza	Nusinersen	Ingen	720
Lartruvo	Olaratumab	Ingen	307 g aktivt stof

Natpar	Parathyroidhormon	Ingen	42
OctaplasLG	Plasmaprotein-koagulationsfaktorer, humane, med plasminhæmmer og von Willebrand faktor	Ingen	20 liter
Cinquaero	Reslizumab	Ingen	4.821
Obizur	Susoctocog alfa	Ingen	0
Gonal-f	Follitropin alfa	Referencelægemiddel til Ovaleap	96.509
Ovaleap	Follitropin alfa	Biosimilært til Gonal-f	578
Neupogen	Filgrastim	Referencelægemiddel til Accofil	944
Accofil	Filgrastim	Biosimilært til Neupogen	0
Enbrel	Etanercept	Referencelægemiddel til Benepali	76.729
Benepali	Etanercept	Biosimilært til Enbrel	404.137
Remicade	Infliximab	Referencelægemiddel til Inflectra og Remsima	38.827
Inflectra	Infliximab	Biosimilært til Remicade	1.004.199
Remsima	Infliximab	Biosimilært til Remicade	949.799

Tabel 3: Forbrug i perioden 1.juli til 31.december 2017 af de aktuelle lægemidler. KILDE: Lægemiddelstatistikregisteret, Sundhedsdatastyrelsen

For de lægemidler, hvor forbruget er opgivet i DDD, lå det største forbrug på etanercept og infliximab.

For etanercept lå 84% af forbruget i sidste halvdel af 2017 på Benepali, og for infliximab lå 50% af forbruget på Inflectra og 48% på Remsima (tabel 3). Hvis der kun ses på sidste kvartal af 2017, lå 96% af forbruget af infliximab på Inflectra (data ikke vist).

Der er sammenhæng mellem antallet af bivirkningsindberetninger, der er modtaget (tabel 2), og forbruget (tabel 3). For de lægemidler, hvor forbruget har været stort, er der modtaget mange bivirkningsindberetninger. For flere af de lægemidler, hvor Lægemiddelstyrelsen ikke har modtaget bivirkningsindberetninger, er forbruget lig nul.

Regionerne skiftede fra Remsima til Inflectra pr. 1.oktober 2017. Remsima og Inflectra fremstilles af den samme lægemiddelvirksomhed, og er det samme lægemiddel. Det er blot navne og emballage, der er forskellige, og fra 1.oktober 2017 var Inflectra billigere end Remsima. Af ovenstående forbrugsdata ses, at regionerne er næsten færdige med skiftet.

# 7

## Konklusion

I perioden 1.juli til 31.december 2017 er der modtaget i alt 100 bivirkningsindberetninger om de udvalgte lægemidler, der er særlig fokus på i perioden. 77% af indberetningerne vedrører etanercept eller infliximab.

Gennemgangen af de modtagne bivirkningsindberetninger tyder ikke på, at referencelægemedlernes bivirkningsprofil adskiller sig fra de biosimilære lægemidlers bivirkningsprofil. For både referencelægemedlerne og de biosimilære lægemidler er det hovedsagelig kendte bivirkninger, der er indberettet. For de nye biologiske lægemidler uden biosimilære lægemidler er der også hovedsagligt indberettet kendte bivirkninger. Forbruget af referencelægemedlerne er lille, og der er kun modtaget få indberetninger om disse.

Lægemedelstyrelsen har ikke identificeret signaler om sikkerhedsproblemer ved biologiske eller biosimilære lægemidler, herunder ved skift mellem biologiske og biosimilære lægemidler, ved gennemgangen af de modtagne bivirkningsindberetninger.

Regionerne skiftede fra Remsima til Inflectra pr. 1.oktober 2017. Remsima og Inflectra fremstilles af den samme lægemiddelvirksomhed, og er det samme lægemiddel. Det er blot navne og emballage, der er forskellige. Forbrugsdata viser, at regionerne næsten er færdige med skiftet, da 96% af forbruget af infliximab lå på Inflectra i sidste kvartal af 2017.

Benepali blev markedsført i februar 2016, og forbrugstal viser, at patienterne i høj grad er skiftet fra Enbrel til det biosimilære lægemiddel Benepali. I anden halvår af 2017 lå 84% af forbruget på Benepali.

Lægemedelstyrelsen har modtaget oplysninger om batchnumre i 72% af indberetningerne, hvilket er en stigning i forhold til tidligere opgørelser. Det er især i indberetninger om Remsima, Inflectra og Benepali, at indberetter enten har oplyst batchnummeret i den oprindelige indberetning, eller hvor det efterfølgende har været muligt at indhente batchnummeret. Det er således især de biosimilære lægemidler, der i denne sammenhæng er fokus på. Der er ikke observeret en sammenhæng mellem batchnumre og indberettede formodede bivirkninger.

Lægemedelstyrelsen har fortsat fokus på, at indberetninger om lægemidler på listen over biologiske lægemidler så vidt muligt skal indeholde oplysning om batchnummer. Lægemedelstyrelsen vil i foråret 2018 orientere hospitaler og sundhedspersonale om status i forhold til indberetning af batchnumre og opfordre til at være mere opmærksomme på at oplyse om batchnummer ved indberetning om formodede bivirkninger om biologiske lægemidler.

I perioden fra 1.juli til 31.december 2017 er der rapporteret flere utilsigtede hændelser til Dansk Patientsikkerhedsdatabase (DPSD) med de udvalgte biologiske/biosimilære lægemidler. DPSD drives og supporteres af Styrelsen for Patientsikkerhed. Det er imidlertid vurderet, at de fleste rapporterede utilsigtede hændelser med de udvalgte biologiske lægemidler også i denne periode er relateret til medicin håndteringen (ordination, dosering mv.) og altså ikke er relateret til sikkerheden ved selve lægemidlerne. De er derfor ikke inkluderet i denne analyse. I én rapport er der dog beskrevet en utilsigtet hændelse, hvor problematikken ligger inden for Lægemedelstyrelsens område. Rapporten omhandler teksten på pakningen til lægemidlet Praxbind. Hver pakning indeholder 2 hætteglas af 50ml med 2.5g/50ml. Teksten på pakningen blev tolket, som om hele pakningen indeholdt 2.5g af lægemidlet. Patienten skulle have 5g og fik derfor en overdosis, da et tredje hætteglas blev administreret, før man opdagede misforståelsen. Problematikken er under behandling i Lægemedelstyrelsen, og det undersøges i samarbejde med EMA, om der er behov for at ændre teksten på pakningen.

I andet halvår af 2017 er der, som i første halvår, publiceret flere artikler, som sammenligner effekt og sikkerhed af referencelægemidlerne med de biosimilære lægemidler. I Lægemiddelstyrelsens forrige publikation (21) er refereret artikler om skift mellem referencelægemiddel og biosimilært lægemiddel med infliximab. Derfor nævnes i denne publikation artiklen af Emery P et al. (22), som beskriver patienter med reumatoid arthritis, hvor skift i behandlingen fra etanercepts referencelægemiddel til det biosimilære lægemiddel var sammenlignelig med hensyn til effekt, sikkerhed og immunogenicitet. Konklusionen i artiklen er, at der ingen risiko er ved at skifte patienter 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.juli til 31.december 2017 for lægemidlerne Remicade, Remsima, Inflectra, 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 9 indberetninger, hvor Remicade er beskrevet som formodet årsag til bivirkninger. Indberetningerne indeholder i alt 46 bivirkninger.

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

Organklasse	Antal bivirkninger indberettet i alvorlige indberetninger	Antal bivirkninger indberettet i ikke-alvorlige indberetninger	Total
Symptomer fra muskler og skelet, fx stivhed og smerter i led	5	7	12
Generelle symptomer, fx smerter og træthed	2	4	6
Symptomer fra nervesystemet, fx sensoriske forstyrrelser og nedsatte reflekser	4	2	6
Neoplasmer, benigne og maligne, fx kræft i tonsillerne	6	0	6
Symptomer fra respirationsvejene, fx kortåndethed og ødem i svælget	4	0	4
Symptomer fra mave tarmkanalen, fx sår i munden og Chrons sygdom	3	0	3



Ændringer i laboratoriesvar, vægtøgning	0	1	1
Symptomer fra øre og ligevægtsorganet, smerter i øret	1	0	1
Symptomer fra blod og det lymfatiske system, lymfadenopati <sup>20</sup>	1	0	1
Symptomer fra immunsystemet, fx hyperimmunitet	0	1	1
Sociale omstændigheder, graviditet af partner	0	1	1
Infektioner, fx bughindebetændelse	1	1	2
Skade mv., fx fald	2	0	2
<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>17</b>	<b>46</b>

## Remsima

Der er i perioden modtaget 36 indberetninger, hvor Remsima er beskrevet som formodet årsag til bivirkninger. Indberetningerne indeholder i alt 99 bivirkninger.

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

<b>Organklasse</b>	<b>Antal bivirkninger indberettet i alvorlige indberetninger</b>	<b>Antal bivirkninger indberettet i ikke-alvorlige indberetninger</b>	<b>Total</b>
Symptomer fra respirationsvejene, fx kortåndethed og interstitiel pneumonitis	14	4	18
Generelle symptomer, fx utilpashed og varmefølelse	3	13	16
Symptomer fra nervesystemet, fx svimmelhed og hovedpine	3	6	9
Symptomer fra hud og underhud, fx kløe og angioødem	4	5	9
Undersøgelser, fx stigning i ALAT og CRP	4	2	6

<sup>20</sup> Lidelse i lymfeknuder

Neoplasmer, maligne og benigne, fx Hodgkins sygdom og malignt melanom	6	0	6
Symptomer fra lever og gadeveje, fx autoimmun hepatitis	2	2	4
Symptomer fra kar, fx rødmme	1	2	3
Syptomer fra hjertet, fx palpitationer og hjerteinsufficiens	3	0	3
Symptomer fra mavetarm kanalen, fx mavesmerter og mavesår	5	0	5
Symptomer fra øjet, fx hyperæmi	1	1	2
Symptomer fra blod og det lymfatiske væv, fx lymfadenopati	2	0	2
Symptomer fra immunsystemet, fx anafylaktiske reaktioner	3	0	3
Symptomer fra nyre og urinveje, fx nyreinsufficiens	2	0	2
Symptomer fra muskler og skelet, ledsmerter	0	3	3
Kirurgiske og medicinske procedurer, blærekateterisation	1	0	1
Infektioner, fx bughindebetændelse og lungebetændelse	2	0	2
Symptomer fra øre og ligevægtsorganet, forstyrrelser i ligevægtsorganet	1	0	1
Skade, fx tandfraktur	2	2	4
<b>Total</b>	<b>59</b>	<b>40</b>	<b>99</b>

## Inflectra

Der er i perioden modtaget 15 indberetninger, hvor Inflectra er beskrevet som formodet årsag til bivirkninger. Indberetningerne indeholder i alt 46 bivirkninger.

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

Organklasse	Antal bivirkninger indberettet i alvorlige indberetninger	Antal bivirkninger indberettet i ikke-alvorlige indberetninger	Total
Symptomer fra nervesystemet, fx hovedpine og svimmelhed	3	5	8
Generelle symptomer, fx utilpashed og træthed	5	3	8
Symptomer fra hud og underhud, fx generaliseret udslæt og kløe	3	3	6
Symptomer fra respirationsvejene, fx kortåndethed og ødem i svælget	4	1	5
Kirurgiske og medicinske procedurer, produkt substitution	2	2	4
Symptomer fra immunsystemet, anafylaktiske reaktioner	5	0	5
Psykiatriske symptomer, fx depressive symptomer	0	2	2
Symptomer fra øjet, uveitis	2	0	2
Symptomer fra mavetarmkanalen, kløe i munden og kvalme	1	1	2
Undersøgelser, fx blodtryksforøgelse	2	0	2
Symptomer fra hjertet ekstrasystoler	0	1	1
Symptomer fra muskler og skelet, ledsmerter	1	0	1
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>18</b>	<b>46</b>

## Enbrel

Der er i perioden modtaget 2 indberetninger, hvor Enbrel er beskrevet som formodet årsag til bivirkninger. Indberetningerne indeholder i alt 5 bivirkninger.

Tabel D: 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 mave tarmkanalen, ubehag i maven	0	1	1
Generelle symptomer og symptomer på injektionsstedet, fx influenza lignende symptomer	0	2	2
Symptomer fra muskler og skelet, ubehag	0	1	1
Neoplasmer, maligne og beningen, nyrekræft	1	0	1
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>5</b>

## Benepali

Der er i perioden modtaget 16 indberetninger, hvor Benepali er beskrevet som formodet årsag til bivirkninger. Indberetningerne indeholder i alt 32 bivirkninger.

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

Organklasse	Antal bivirkninger indberettet i alvorlige indberetninger	Antal bivirkninger indberettet i ikke-alvorlige indberetninger	Total
Generelle symptomer, fx ineffektivt lægemiddel og tørst	0	6	6
Symptomer fra muskler og skelet, fx ledsmerter og hævelse af led	0	6	6
Symptomer fra mavetarmkanalen, fx tør mund og caries	0	4	4
Produkt, substitution	0	4	4
Symptomer fra nervesystemet, fx svimmelhed og hovedpine	0	3	3
Symptomer fra hjertet, ekstrasystoler	2	0	2

Symptomer fra respirationsvejene, fx kortåndethed og hoste	0	2	2
Undersøgelser, vægtøgning	0	1	1
Symptomer fra kar, dyb vena trombose	1	0	1
Symptomer fra blod og det lymfatiske væv, neutropeni	1	0	1
Neoplasmer, benigne og maligne, nyre og brystkræft	2	0	2
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>26</b>	<b>32</b>

## 9 Referenceliste

1. Produktresumé for [Praluent](#)
2. Produktresumé for [Zinplava](#)
3. Produktinformation for [Darzalex](#)
4. Produktresumé [Praxbind](#)
5. Produktresumé [Besponsa](#)
6. Produktresumé for [Taltz](#)
7. Produktresumé for [Nucala](#)
8. Produktresumé for [Lartruvo](#)
9. Produktresumé for [Gonal-f](#)
10. Produktresumé for [Enbrel](#)
11. 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.
12. Produktresumé for [Benepali](#)
13. Sundhed.dk
14. Produktresumé for [Remicade](#)
15. Vestergaard T, Brock B, Christensen L, Julsgaard M. Submandibular sialoadenitis in an infant exposed to adalimumab and infliximab in utero. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2017 OCT 01;11(10):1284-1285.
16. Vestergaard T, Kammerlander H, Brock B, Julsgaard M. Immunoglobulin and Infliximab Concentrations in Dichorionic Twins Exposed to Infliximab in Utero. *Journal of Crohn's and Colitis, Volume 11, Issue 9, 1 September 2017, Pages 1152–1153.*
17. Produktresumé for [Remsima](#)
18. Pardridge W.M. Biologic TNFalfa-inhibitors that cross the human blood-brain barrier. *Bioeng Bugs* 2010 Jul-Aug 1(4):231-234.
19. Comuth W, Haase A, Henriksen L, Malczynski J, van de Kerkhof D, Munster A. Cholestatic liver injury as a side-effect of dabigatran and the use of coagulation tests in dabigatran intoxication and after reversal by idarucizumab in bleeding and sepsis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation.* Volume 78, 2018 - [Issue 1-2](#)

20. Bivirkningsindberetninger om og forbrug af udvalgte biologiske lægemidler. Handleplan om bedre overvågning. Handleplan om bedre overvågning af biologiske lægemidler 2015-2018. [Lægemiddelstyrelsens hjemmeside, april 2017](#)
21. Bivirkningsindberetninger om og forbrug af udvalgte biologiske lægemidler. Overvågning af udvalgte biologiske lægemidler i perioden 1. januar til 30. juni 2017. [Lægemiddelstyrelsens hjemmeside, oktober 2017](#)
22. Emery P et al. Long-term efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis continuing on SB4 or switching from reference etanercept to SB4. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:1986-1991.