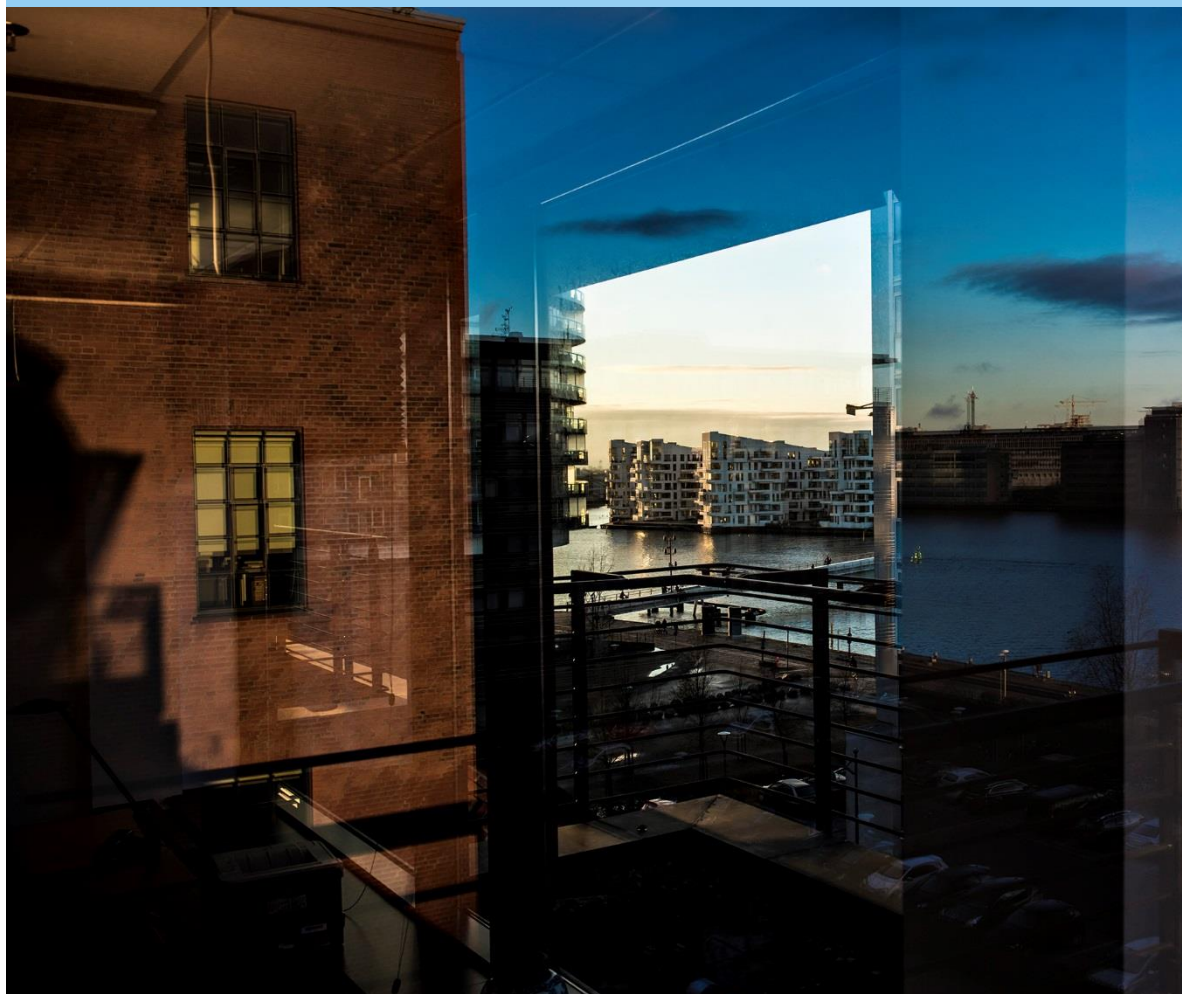




# Bivirkningsindberetninger om og forbrug af udvalgte biologiske lægemidler

Overvågning af udvalgte biologiske lægemidler i perioden 1. januar 2018 til 31. december 2018



© Lægemiddelstyrelsen, 2019

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

Det er ikke tilladt at genbruge billeder fra publikationen.

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S  
lmst.dk

**Emneord**

Biologiske lægemidler, biosimilære lægemidler, bivirkninger, overvågning

**Sprog**

Dansk

**Version**

2.0

**Versionsdato**

Juli/2019

**Udgivet af**

Lægemiddelstyrelsen 28.06.2019

**ISBN Elektronisk**

978-87-92390-34-9

# Indhold

---

|          |  |          |
|----------|--|----------|
| <b>1</b> | <b>Introduktion</b>  | <b>5</b> |
|          | 1.1 Lægemidlerne   | 5        |
|          | 1.2 Forbrug  | 7        |
| <b>2</b> | <b>Resumé</b>  | <b>8</b> |
| <b>3</b> | <b>Bivirkningsindberetninger</b>                           | <b>9</b> |
|          | 3.1 Benralizumab   | 11       |
|          | 3.1.1 Fasenra  | 11       |
|          | 3.1.1.1 Forbrug  | 11       |
|          | 3.1.1.2 Ikke kendte bivirkninger                           | 11       |
|          | 3.1.1.3 Kendte bivirkninger                                | 11       |
|          | 3.2 Brodalumab   | 11       |
|          | 3.2.1 Kyntheum   | 12       |
|          | 3.2.1.1 Forbrug  | 12       |
|          | 3.2.1.2 Kendte bivirkninger                                | 12       |
|          | 3.3 Daratumumab  | 12       |
|          | 3.3.1 Darzalex   | 12       |
|          | 3.3.1.1 Forbrug  | 12       |
|          | 3.3.1.2 Ikke kendte bivirkninger                           | 13       |
|          | 3.3.1.3 Kendte bivirkninger                                | 13       |
|          | 3.4 Dupilumab  | 13       |
|          | 3.4.1 Dupixent   | 13       |
|          | 3.4.1.1 Forbrug  | 14       |
|          | 3.4.1.2 Ikke kendte bivirkninger                           | 14       |
|          | 3.4.1.3 Kendte bivirkninger                                | 14       |
|          | 3.5 Etanercept   | 14       |
|          | 3.5.1 Benepali   | 15       |
|          | 3.5.1.1 Forbrug  | 15       |
|          | 3.5.1.2 Ikke kendte bivirkninger                           | 15       |
|          | 3.5.1.3 Kendte bivirkninger                                | 16       |
|          | 3.5.2 Enbrel   | 16       |
|          | 3.5.2.1 Forbrug  | 16       |
|          | 3.5.2.2 Ikke kendte bivirkninger                           | 16       |
|          | 3.5.2.3 Kendte bivirkninger                                | 17       |
|          | 3.5.3 Bivirkninger opstået i relation til behandlingsskift | 17       |
|          | 3.6 Follitropin alfa                                       | 17       |
|          | 3.6.1 Gonal-F  | 17       |
|          | 3.6.1.1 Forbrug  | 18       |
|          | 3.6.1.2 Ikke kendte bivirkninger                           | 18       |
|          | 3.6.1.3 Kendte bivirkninger                                | 18       |
|          | 3.7 Ixekizumab   | 18       |
|          | 3.7.1 Taltz  | 18       |
|          | 3.7.1.1 Forbrug  | 18       |
|          | 3.7.1.2 Ikke kendte bivirkninger                           | 19       |
|          | 3.7.1.3 Kendte bivirkninger                                | 19       |
|          | 3.8 Infliximab   | 19       |
|          | 3.8.1 Inflectra  | 19       |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| 3.8.1.1  | Forbrug  | 20        |
| 3.8.1.2  | Ikke kendte bivirkninger                             | 20        |
| 3.8.1.3  | Kendte bivirkninger                                  | 20        |
| 3.8.2    | Bivirkninger opstået i relation til behandlingsskift | 20        |
| 3.8.3    | Remicade   | 20        |
| 3.8.3.1  | Forbrug  | 21        |
| 3.8.3.2  | Kendte bivirkninger                                  | 21        |
| 3.8.4    | Remsima  | 21        |
| 3.8.4.1  | Forbrug  | 21        |
| 3.8.4.2  | Ikke kendte bivirkninger                             | 22        |
| 3.8.4.3  | Kendte bivirkninger                                  | 22        |
| 3.9      | Nusinersen   | 22        |
| 3.9.1    | Spinraza   | 23        |
| 3.9.1.1  | Forbrug  | 23        |
| 3.9.1.2  | Ikke-kendte bivirkninger                             | 23        |
| 3.10     | Ocrelizumab  | 24        |
| 3.10.1   | Ocrevus  | 24        |
| 3.10.1.1 | Forbrug  | 24        |
| 3.10.1.2 | Ikke kendte bivirkninger                             | 24        |
| 3.10.1.3 | Kendte bivirkninger                                  | 24        |
| 3.11     | Olaratumab   | 25        |
| 3.11.1   | Lartruvo   | 25        |
| 3.11.1.1 | Forbrug  | 25        |
| 3.11.1.2 | Ikke kendte bivirkninger                             | 25        |
| 3.11.1.3 | Kendte bivirkninger                                  | 25        |
| 3.12     | Reslizumab   | 26        |
| 3.12.1   | Cinqaero   | 26        |
| 3.12.1.1 | Forbrug  | 26        |
| 3.12.1.2 | Ikke kendte bivirkninger                             | 26        |
| 3.13     | Rituximab  | 26        |
| 3.13.1.1 | Ikke kendte bivirkninger                             | 27        |
| 3.13.1.2 | Kendte bivirkninger                                  | 27        |
| 3.13.2   | MabThera   | 27        |
| 3.13.2.1 | Forbrug  | 27        |
| 3.13.2.2 | Ikke kendte bivirkninger                             | 28        |
| 3.13.2.3 | Kendte bivirkninger                                  | 28        |
| 3.13.3   | Ritemvia   | 28        |
| 3.13.3.1 | Forbrug  | 28        |
| 3.13.3.2 | Ikke kendte bivirkninger                             | 29        |
| 3.13.3.3 | Kendte bivirkninger                                  | 29        |
| 3.13.4   | Bivirkninger opstået i relation til behandlingsskift | 29        |
| 3.14     | Trastuzumab  | 29        |
| 3.14.1   | Herceptin  | 29        |
| 3.14.1.1 | Forbrug  | 30        |
| 3.14.1.2 | Kendte bivirkninger                                  | 30        |
| <b>4</b> | <b>Batchnumre</b>                                    | <b>31</b> |
| 4.1      | Evaluering af batchnumre                             | 31        |
| <b>5</b> | <b>Konklusion</b>                                    | <b>33</b> |

# 1 Introduktion

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

I denne publikation er der fokus på perioden 1. januar 2018 til 31. december 2018. Denne publikation vil gennemgå bivirkningsindberetninger relateret til de referencelægemidler samt biosimilære lægemidler, der har været på 'Listen over udvalgte biologiske lægemidler' i perioden.

I tidligere periodiske analyser er der ikke identificeret signaler eller sikkerhedsproblemstillinger for lægemidler på denne liste.

## 1.1 Lægemidlerne

Nedenfor ses de udvalgte biologiske lægemidler, der har været på listen i hele eller dele af perioden 1. januar 2018 til 31. december 2018.

Tabel 1. Tabel over udvalgte biologiske/biosimilære lægemidler, der har været særlig fokus på inden for perioden 1. januar 2018 til 31. december 2018.

| Produktnavn           | Indholdsstof          | Lægemiddeltype                               | Markedsføringsdato |
|-----------------------|-----------------------|--|--------------------|
| <b>Tecentriq</b>      | Atezolizumab          | Nyt biologisk lægemiddel                     | 06-11-2017         |
| <b>Fasenra</b>        | Benralizumab          | Nyt biologisk lægemiddel                     | 12-03-2018         |
| <b>Zinplava</b>       | Bezlotoxumab          | Nyt biologisk lægemiddel                     | 13-03-2017         |
| <b>Kyntheum</b>       | Brodalumab            | Nyt biologisk lægemiddel                     | 11-09-2017         |
| <b>Darzalex</b>       | Daratumumab           | Nyt biologisk lægemiddel                     | 01-08-2016         |
| <b>Dupixent</b>       | Dupilumab             | Nyt biologisk lægemiddel                     | 18-12-2017         |
| <b>Empliciti</b>      | Elotuzumab            | Nyt biologisk lægemiddel                     | 06-06-2016         |
| <b>Benepali</b>       | Etanercept            | Biosimilært lægemiddel til Enbrel            | 29-02-2016         |
| <b>Enbrel®</b>        | Etanercept            | Referencelægemiddel til Benepali             | 21-07-2003         |
| <b>Accofil</b>        | Filgrastim            | Biosimilært lægemiddel til Neupogen          | 27-02-2017         |
| <b>Neupogen®</b>      | Filgrastim            | Referencelægemiddel til Accofil              | 22-04-1991         |
| <b>Neupogen Novum</b> | Filgrastim            | Referencelægemiddel til Accofil              | 12-11-2001         |
| <b>Gonal-F®</b>       | Follitropin alfa      | Referencelægemiddel til Ovaleap              | 12-04-2004         |
| <b>Ovaleap</b>        | Follitropin alfa      | Biosimilært lægemiddel til Gonal-F           | 04-07-2016         |
| <b>Rekovele</b>       | Follitropin delta     | Nyt biologisk lægemiddel                     | 27-02-2017         |
| <b>Tremfya</b>        | Guselkumab            | Nyt biologisk lægemiddel                     | 15-01-2018         |
| <b>Besponsa</b>       | Inotuzumab ozagimicin | Nyt biologisk lægemiddel                     | 28-08-2017         |
| <b>Taltz</b>          | Ixekizumab            | Nyt biologisk lægemiddel                     | 18-07-2016         |
| <b>Remicade</b>       | Infliximab            | Referencelægemiddel til Inflectra og Remsima | 22-09-1999         |

|                        |   |                                     |            |
|------------------------|---|-------------------------------------|------------|
| <b>Inflectra</b>       | Infliximab  | Biosimilært lægemiddel til Remicade | 16-02-2015 |
| <b>Remsima</b>         | Infliximab  | Biosimilært lægemiddel til Remicade | 02-03-2015 |
| <b>Portrazza</b>       | Necitumumab   | Nyt biologisk lægemiddel            | 20-06-2016 |
| <b>Refixia</b>         | Nonacog betapegol   | Nyt biologisk lægemiddel            | 18-12-2017 |
| <b>Spinraza</b>        | Nusinersen  | Nyt biologisk lægemiddel            | 03-07-2017 |
| <b>Ocrevus</b>         | Ocrelizumab   | Nyt biologisk lægemiddel            | 29-01-2018 |
| <b>Lartuvo</b>         | Olaratumab  | Nyt biologisk lægemiddel            | 05-12-2016 |
| <b>Natpar</b>          | Parathyroideahormon   | Nyt biologisk lægemiddel            | 03-07-2017 |
| <b>OctaplasLG (0)</b>  | Plasmaproteinkoagulationsfaktorer, humane, med plasminhæmmer og von Willebrand faktor | Nyt biologisk lægemiddel            | 07-11-2016 |
| <b>OctaplasLG (A)</b>  | Plasmaproteinkoagulationsfaktorer, humane, med plasminhæmmer og von Willebrand faktor | Nyt biologisk lægemiddel            | 07-11-2016 |
| <b>OctaplasLG (AB)</b> | Plasmaproteinkoagulationsfaktorer, humane, med plasminhæmmer og von Willebrand faktor | Nyt biologisk lægemiddel            | 07-11-2016 |
| <b>OctaplasLG (B)</b>  | Plasmaproteinkoagulationsfaktorer, humane, med plasminhæmmer og von Willebrand faktor | Nyt biologisk lægemiddel            | 07-11-2016 |
| <b>Cinqaero</b>        | Reslizumab  | Nyt biologisk lægemiddel            | 26-09-2016 |
| <b>Mabthera</b>        | Rituximab   | Referencelægemiddel til Ritemvia    | 16-11-1998 |
| <b>Ritemvia</b>        | Rituximab   | Biosimilært til Mabthera            | 18-12-2017 |
| <b>Adynovi</b>         | Rurioctocog alfa pegol  | Nyt biologisk lægemiddel            | 26-02-2018 |
| <b>Obizur</b>          | Susoctocog alfa   | Nyt biologisk lægemiddel            | 12-09-2016 |
| <b>Ontruzant</b>       | Trastuzumab   | Biosimilært til Herceptin           | 30-07-2018 |
| <b>Herceptin</b>       | Trastuzumab   | Referencelægemiddel til Ontruzant   | 25-12-2000 |

Alle lægemidlerne på 'Listen over udvalgte biologiske lægemidler' har i denne periode været underlagt skærpet indberetningspligt. Læger, tandlæger og jordemødre har dermed haft pligt til at indberette alle formodede bivirkninger (bortset fra formodede bivirkninger som følge af medicineringsfejl) til Lægemiddelstyrelsen. Læger, tandlæger og jordemødre har også haft en pligt til, så vidt muligt, at oplyse lægemidlets navn og batchnummer i indberetningen.

'Listen over udvalgte biologiske lægemidler' er dynamisk, og nye biologiske lægemidler bliver inkluderet efterhånden, som de markedsføres. Når nye biosimilære lægemidler bliver markedsført, bliver både lægemidlet og deres referencelægemiddel tilføjet på listen. Lægemiddelstyrelsen vil 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 udvalgte biologiske lægemidler' er som anført omfattet af skærpet indberetningspligt og fremgår dermed også af fortegnelsen over lægemidler med skærpet indberetningspligt på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

## 1.2 Forbrug

For alle de biologiske lægemidler, der fremgår af "Listen over udvalgte biologiske lægemidler" i tabel 1, er forbruget for 2018 gennemgået og sammenholdt med forbruget i 2017. Forbruget i 2018 er også sammenholdt med antallet af indberetninger om formodede bivirkninger for de enkelte lægemidler på listen.

Forbruget præsenteres, så vidt muligt, i DDD (Defineret Døgn Dosis). Denne fastsættes af WHO og svarer til, hvad en gennemsnitlig voksen indtager pr. døgn, hvis lægemidlet indtages for en godkendt indikation. DDD afspejler ikke nødvendigvis den anbefalede daglige dosis, og der kan være tilfælde, hvor lægemidlerne skal anvendes i andre doser end DDD. I de tilfælde, hvor WHO ikke har tildelt en officiel DDD eller angivet retningslinjer for tildeling af en DDD-værdi, har Sundhedsdatastyrelsen fastsat en national måleværdi (DøgnDosis DK).

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

# 2

## Resumé

---

I perioden 1. januar 2018 til 31. december 2018 har Lægemiddelstyrelsen modtaget 150 indberetninger om formodede bivirkninger, som vedrører lægemidler på listen: 'Listen over udvalgte biologiske lægemidler'. Indberetningerne omfatter i alt 154 lægemidler på produktniveau. Knap halvdelen (49%) af disse indberetninger omhandler formodede alvorlige bivirkninger.

Ved specifik sags gennemgang samt gennemgang af de respektive produktresuméer har Lægemiddelstyrelsen vurderet, at størstedelen af indberetningerne omhandler kendte bivirkninger til produkterne. Der er få indberetninger, der omhandler formodede bivirkninger i relation til skift fra referencelægemidlet til det biosimilære lægemiddel.

Lægemiddelstyrelsen har modtaget oplysninger om batchnumre i 2/3 af indberetningerne. Størstedelen af bivirkningsindberetninger uden batchnummer kommer fra indehaverne af markedsføringstilladelse, hvor det fra Lægemiddelstyrelsens side forventes, at indhentelse af batchnummer er forsøgt. Lægemiddelstyrelsen ser det relevant at iværksætte en ny informationsindsats med henblik på at få indberettet batchnumre.

Lægemiddelstyrelsen har ikke identificeret signaler eller sikkerhedsproblemstillinger ved biologiske inkl. biosimilære lægemidler, herunder ved skift mellem referencelægemidlet og det biosimilære. Lægemiddelstyrelsen har heller ikke identificeret batchrelaterede problemer i perioden.



# 3

## Bivirkningsindberetninger

Læger, tandlæger og jordemødre skal de første to år fra markedsføringen af et godkendt lægemiddel<sup>1</sup> indberette alle formodede bivirkninger (bortset fra formodede bivirkninger som følge af medicineringsfejl) hos patienter, som de har i behandling eller har behandlet, til Lægemiddelstyrelsen. Herefter omfatter indberetningspligten alle alvorlige eller uventede formodede bivirkninger (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, med skærpet indberetning, hvor læger, tandlæger og jordemødre skal indberette alle formodede bivirkninger (bortset fra formodede bivirkninger som følge af medicineringsfejl) er offentliggjort på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

Tabel 2. Antal indberetninger af formodede bivirkninger til produkter på 'Listen over udvalgte biologiske lægemidler' i perioden 1. januar 2018 til 31. december 2018. Listen i 2018 er sidst opdateret 22. oktober 2018.

Kilde: Sundhedsdatastyrelsen, Lægemiddelstatistikregistret (opdateret til og med 31. december 2018).

\* Antallet af indberetninger er fra perioden 1. januar 2018 til 12. marts 2018.

| Lægemiddel | Indholdsstof | Antal indberetninger | Herunder antal alvorlige | Forbrug 2018          |
|------------|--------------|----------------------|--------------------------|-----------------------|
| Dupixent   | Dupilumab    | 28                   | 9                        | 34.373 DDD            |
| Benepali   | Eternacept   | 26                   | 8                        | 937.559 DDD           |
| Remsima    | Infliximab   | 11*                  | 6*                       | 4.960 DDD             |
| Inflectra  | Infliximab   | 10*                  | 4*                       | 4.081.731 DDD         |
| Ukendt     | Rituximab    | 9                    | 8                        | -                     |
| Mabthera   | Rituximab    | 8                    | 7                        | 8.805 g (aktivt stof) |
| Darzalex   | Daratumumab  | 7                    | 6                        | 2.956 g (aktivt stof) |
| Ritemvia   | Rituximab    | 6                    | 2                        | 1.735 g (aktivt stof) |
| Lartruvo   | Olaratumab   | 6                    | 5                        | 1.007 g (aktivt stof) |
| Enbrel     | Eternacept   | 6                    | 5                        | 132.357 DDD           |
| Ocrevus    | Ocrelizumab  | 9                    | 4                        | 26.717 DDD            |
| Spinraza   | Nusinersen   | 4                    | 4                        | 7.200 DDD             |
| Taltz      | Ixekizumab   | 4                    | 1                        | 34.124 DDD            |

<sup>1</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.

|                  |                  |            |           |                       |
|------------------|------------------|------------|-----------|-----------------------|
| <b>Gonal-F</b>   | Follitropin-alfa | 4          | 0         | 203.812 DDD           |
| <b>Herceptin</b> | Trastuzumab      | 3          | 3         | 4.950 g (aktivt stof) |
| <b>Fasenra</b>   | Benralizumab     | 3          | 1         | 16.945 DDD            |
| <b>Remicade</b>  | Infliximab       | 3*         | 1*        | 79.654 DDD            |
| <b>Cinqaero</b>  | Reslizumab       | 2          | 0         | 12.884 DDD            |
| <b>Kyntheum</b>  | Brodalumab       | 2          | 0         | 4.032 DøgnDosis DK    |
| <b>Ukendt</b>    | Eternacept       | 2          | 1         | -                     |
| <b>Ukendt</b>    | Filgrastim       | 1          | 1         | -                     |
| <b>Total</b>     |                  | <b>154</b> | <b>76</b> |                       |

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. januar 2018 til 31. december 2018 modtaget i alt 150 indberetninger om formodede bivirkninger ved de biologiske/biosimilære lægemidler, der er listet i tabel 1. Indberetningerne omfatter i alt 154 lægemidler på produktniveau. (Tabel 2). Lægemiddelstyrelsen har modtaget 74 alvorlige bivirkningsindberetninger i perioden svarende til 49% (omhandlende 76 lægemidler). 5 af disse indberetninger omhandler hændelsesforløb med dødeligt udfald.

Der er i perioden ikke modtaget indberetninger om formodede bivirkninger vedrørende følgende lægemidler på listen: Tecentriq, Zinplava, Empiciti, Ovaleap, Rekovelle, Tremfye, Besponsa, Portrezza, Refixia, Natpar, Adynovi, Obizur og Ontruzant.

I de følgende afsnit vil produkterne blive præsenteret i forhold til samlet antal bivirkningsindberetninger modtaget i perioden 1. januar 2018 til 31. december 2018. Produkterne præsenteres i alfabetisk rækkefølge, efter indholdsstof. Ved præsentationen grupperes indberetningerne efter en vurdering om bivirkningerne er kendte eller ej. Ved en kendt bivirkning forstås en bivirkning, der fremgår af produktresuméet. Lægemiddelstyrelsen vurderer, at alle kendte formodede bivirkninger kan relateres til behandlingerne.

## 3.1 Benralizumab

Benralizumab anvendes til voksne patienter med svær eosinofil astma, som ikke kan kontrolleres nok på højdosis inhalationskortikosteroider sammen med Beta-agonister. Benralizumab er markedsført som Fasentra fra marts 2018.

### 3.1.1 Fasentra

Lægemiddelstyrelsen har i perioden fra markedsføring til 31. december 2018 modtaget 3 indberetninger om formodede bivirkninger ved Fasentra, heraf 1 alvorlig. De 3 indberetninger omhandler i alt 3 formodede bivirkninger.

|                          | Alvorlige formodede bivirkninger | Ikke alvorlige formodede bivirkninger |
|--------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|
| Kendte bivirkninger      | 1                                | 0                                     |
| Ikke kendte bivirkninger | 0                                | 2                                     |

#### 3.1.1.1 Forbrug

I 2018 lå forbruget af Fasentra på 16.945 DDD. Antallet af indberettede formodede bivirkninger vurderes i sammenhold med forbrugstallet lavt. Forbruget kan ikke sammenlignes med tidligere forbrug, da produktet er markedsført i marts 2018.

#### 3.1.1.2 Ikke kendte bivirkninger

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

Én indberetning omhandler en patient, der udviklede hoste. Hoste vurderes ikke at være en kendt bivirkning til Fasentra ud fra produktresumeeet, men det kan ikke udelukkes, at hosten skyldes den underliggende astma.

Én indberetning omhandler en patient behandlet med Fasentra mod astma, der udvikler en persisterende enterobiasis (børneorm). Det er ukendt, at Fasentra kan påvirke patientens respons på helminth-infektioner (ormeinfektioner). Lægemiddelstyrelsen kan dog ikke udelukke en sammenhæng.

#### 3.1.1.3 Kendte bivirkninger

##### **Alvorlige indberetninger**

For Fasentra er der indberettet 1 formodet alvorlig bivirkning, hvor patienten indlægges med astma, der ikke kunne kontrolleres af medicineringen. Det er en kendt problematik, at ikke alle astmatilfælde kan kontrolleres med Fasentra.

## 3.2 Brodalumab

Brodalumab anvendes til behandling af moderat til svær plaque-psoriasis hos voksne patienter. Brodalumab er markedsført som Kyntheum fra september 2017.

### 3.2.1 Kyntheum

Lægemiddelstyrelsen har i perioden 1. januar 2018 til 31. december 2018 modtaget 2 indberetninger om Kyntheum, heraf er ingen alvorlige. De 2 indberetninger omhandler i alt 2 formodede ikke-alvorlige bivirkninger.

|                          | Alvorlige formodede bivirkninger | Ikke alvorlige formodede bivirkninger |
|--------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|
| Kendte bivirkninger      | 0                                | 2                                     |
| Ikke kendte bivirkninger | 0                                | 0                                     |

#### 3.2.1.1 Forbrug

I 2018 lå forbruget af Kyntheum på 4.032 DøgnDosis DK. Der foreligger ikke forbrugsdata for 2017 til sammenligning.

#### 3.2.1.2 Kendte bivirkninger

##### Ikke alvorlige indberetninger

For Kyntheum er der indberettet 2 formodede ikke alvorlige bivirkninger, der begge vurderes kendte for produktet ud fra en specifik sagsgennemgang samt en gennemgang af produktresuméet. Disse er henholdsvis kvalme samt fungal hudinfektion.

## 3.3 Daratumumab

Daratumumab anvendes til behandling af myelomatose hos voksne. Daratumumab er markedsført som Darzalex og har været på markedet siden august 2016.

### 3.3.1 Darzalex

Lægemiddelstyrelsen har i perioden 1. januar 2018 til 31. december 2018 modtaget 7 indberetninger om Darzalex, heraf 6 alvorlige. De 7 indberetninger omhandler i alt 31 formodede bivirkninger. I 2017 modtog lægemiddelstyrelsen i alt 3 indberetninger.

|                          | Alvorlige formodede bivirkninger | Ikke alvorlige formodede bivirkninger |
|--------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|
| Kendte bivirkninger      | 7                                | 8                                     |
| Ikke kendte bivirkninger | 16                               | 0                                     |

#### 3.3.1.1 Forbrug

I 2018 lå forbruget af Darzalex på 2.956 g (aktivt stof). Dette er mere end en fordobling fra 2017 hvor forbruget lå på ca. 1.000 g (aktivt stof). Antallet af indberettede formodede bivirkninger vurderes at følge forbruget.

### 3.3.1.2 Ikke kendte bivirkninger

#### Alvorlige indberetninger

Flere af de alvorlige indberetninger omhandler infusionsrelaterede bivirkninger. Én indberetning omhandler en patient behandlet med Darzalex, der udviklede synsforstyrrelser og hævelser svarende til choroidea, som ikke er beskrevet i produktresumeeet. Hævelser andre steder er kendte for produktet og en sammenhæng kan derfor ikke udelukkes. En anden indberetning omhandler en patient, der udviklede hypotension under en infusion og besvimele. En tredje indberetning omhandler en patient, der udviklede takykardi som infusionsrelateret reaktion, sammen med andre kendte infusionsreaktioner beskrevet i produktresumeeet for Darzalex. Hypotension og takykardi vurderes infusionsrelaterede hvormed en sammenhæng med Darzalex vurderes sandsynlig.

Én indberetning omhandler en patient, der udviklede hyponatræmisk encephalopati med kramper, opkast og ufrivillig vandladning til følge. Hyponatræmi er ikke beskrevet i produktresumeeet. Hyponatræmien vurderes som årsag til de samtidige bivirkninger. En sammenhæng mellem behandling og bivirkningerne kan ikke udelukkes grundet en kort tidsperiode fra behandling til udvikling af bivirkningerne.

### 3.3.1.3 Kendte bivirkninger

#### Alvorlige indberetninger

For Darzalex er der indberettet 7 formodede alvorlige bivirkninger, der alle vurderes kendte for produktet ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omfatter infusionsrelaterede bivirkninger såsom hoste, dyspnø, pneumoni og øvre luftvejsinfektion.

#### Ikke alvorlige indberetninger

For Darzalex er der indberettet 8 formodede ikke alvorlige bivirkninger, der alle vurderes kendte for produktet ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omfatter hoste, diarre, træthed, kvalme, pyrexia og opkast.

## 3.4 Dupilumab

Dupilumab anvendes til behandling af moderat til svær atopisk dermatitis hos voksne patienter. Dupilumab er markedsført som Dupixent og har været på markedet siden december 2017.

### 3.4.1 Dupixent

Lægemiddelstyrelsen har i perioden 1. januar 2018 til 31. december 2018 modtaget 28 indberetninger om Dupixent, heraf 9 alvorlige. De 28 indberetninger omhandler i alt 80 formodede bivirkninger. Dupixent kom på markedet 18. december 2017. Fra denne dato frem til årsskiftet har Lægemiddelstyrelsen ikke modtaget nogle indberetninger.

|                                 | <b>Alvorlige formodede<br/>bivirkninger</b> | <b>Ikke alvorlige formodede<br/>bivirkninger</b> |
|---------------------------------|---|--|
| <b>Kendte bivirkninger</b>      | 26  | 33   |
| <b>Ikke kendte bivirkninger</b> | 9   | 10   |

### 3.4.1.1 Forbrug

I 2018 lå forbruget af Dupixent på 34.373 DDD. Der foreligger ikke forbrugsdata for 2017 til sammenligning.

### 3.4.1.2 Ikke kendte bivirkninger

#### **Alvorlige indberetninger**

Én indberetning omhandler en patient behandlet med Dupixent, der udvikler eksfoliativ dermatitis, brændende fornemmelse i huden, rødme, kvalme samt skællende hårbund. Disse bivirkninger er ikke beskrevet i produktresumeeet for Dupixent. En sammenhæng mellem bivirkningerne og Dupixent kan ikke udelukkes, men vurderes mindre sandsynlig.

Én indberetning omhandler en patient, der udviklede fasciale tics samt myoklonier efter opstart af Dupixent. En sammenhæng i mellem disse bivirkninger og Dupixent kan ikke udelukkes.

#### **Ikke alvorlige indberetninger**

Én indberetning omhandler en patient, der udvikler mavesmerter, hyppigere defækation samt løs afføring efter opstart af Dupixent. Én anden patient oplevede også mavesmerter samt svimmelhed i forbindelse med behandlingen, mens to andre patienter oplevede diarre uden mavesmerter, hvoraf én af patienterne også oplevede eksem. Disse bivirkninger er ikke beskrevet i produktresumeeet for Dupixent. En sammenhæng til behandlingerne kan ikke udelukkes.

Én indberetning omhandler en patient, som udviklede muskelsmerter i ryggen efter opstart af behandlingen. Denne bivirkning sås samtidig med flere kendte bivirkninger, herunder serumsyge. Muskelsmerter er ikke beskrevet som en kendt bivirkning for Dupixent. En direkte årsagssammenhæng med behandlingen findes mindre sandsynlig. Det kan dog ikke udelukkes, at behandlingen har været en medvirkende faktor til udviklingen af patientens bivirkninger.

Én indberetning beretter om flere vorter på fingre og knæ og beskriver, at patienten også havde vorter inden opstart af behandling, hvorfor en sammenhæng med behandlingen findes mindre sandsynlig.

Én indberetning omhandler en patient, hvor der ses genopblussen af vaginal candidiasis efter opstart af behandlingen. En sammenhæng vurderes mindre sandsynlig, men kan ikke udelukkes.

### 3.4.1.3 Kendte bivirkninger

#### **Alvorlige indberetninger**

For Dupixent er der indberettet 26 formodede alvorlige bivirkninger, der alle vurderes kendte for produktet ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omfatter primært konjunktivitis med dertilhørende øjenproblemer og serumsyge.

#### **Ikke alvorlige indberetninger**

For Dupixent er der indberettet 31 formodede ikke alvorlige bivirkninger, der alle vurderes kendte for produktet ud fra en sags specifik gennemgang samt produktresumeeet. Disse omfatter konjunktivitis med dertilhørende øjenproblemer, hovedpine, herpesudbrud samt serumsyge.

## 3.5 Etanercept

Etanercept anvendes til behandling af reumatoid arthritis, juvenil idiopatisk arthritis, psoriasisartrit, aksial spondylartrit og psoriasis. Etanercept er markedsført som:

- Enbrel (referencelægemedel). Markedsført i 2003
- Benepali (biosimilært lægemedel). Markedsført 2016

I 2 indberetninger har det ikke været muligt at identificere det specifikke lægemedel. Den ene sag omhandler udvikling af en intrakraniell absces, subduralt empyem, pansinusitis, otitis media og mavesmerter hos en patient behandlet med bl.a. etanercept. Den anden sag omhandler en patient, der udviklede urticaria. Det er beskrevet i produktresumeeet for både Enbrel og Benepali at der er set abscesser flere steder i kroppen, hvorfor en sammenhæng mellem den intrakranielle absces og behandlingen vurderes sandsynlig. Urticaria er en kendt bivirkning i begge produktresumeeer.

### 3.5.1 Benepali

Lægemedelstyrelsen har i perioden 1. januar 2018 til 31. december 2018 modtaget 26 indberetninger om Benepali, heraf 8 alvorlige. De 26 indberetninger omhandler i alt 52 formodede bivirkninger. I hele 2017 modtog Lægemedelstyrelsen 28 indberetninger.

|                          | Alvorlige formodede bivirkninger | Ikke alvorlige formodede bivirkninger |
|--------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|
| Kendte bivirkninger      | 8                                | 13                                    |
| Ikke kendte bivirkninger | 11                               | 20                                    |

#### 3.5.1.1 Forbrug

I 2018 lå forbruget af Benepali på 937.559 DDD. I 2017 lå forbruget på ca. 762.700 DDD. Antallet af indberetninger vurderes derfor stabilt, trods en stigning i forbrug.

#### 3.5.1.2 Ikke kendte bivirkninger

##### Alvorlige indberetninger

Én indberetning omhandler en patient, der udvikler bryst smerter, dyspnø og lungeemboli kort tid efter opstart af Benepali. Grundet den tidsmæssige sammenhæng kan en sammenhæng mellem bivirkninger og behandling ikke udelukkes.

Én indberetning omhandler en patient, der to år efter behandlingsstart med Benepali udvikler ikke-småcellet lungecancer stadie IV med dertilhørende symptomer. Patienten havde siden ungdommen røget mange cigaretter dagligt. Benepali er kendt for maligniteter, dog ikke lungecancer. Grundet patientens rygehistorik vurderes en sammenhæng mellem behandling og bivirkninger mindre sandsynlig.

Én indberetning omhandler en patient, der udviklede svimmelhed, kvalme, vejtrækningsproblemer og lokaliseret udslæt. En sammenhæng mellem disse bivirkninger og behandlingen vurderes sandsynlig.

Én indberetning omhandler laryngomalaci hos et spædbarn, hvor moderen har været behandlet med Benepali. En sammenhæng med behandlingen kan ikke udelukkes, men vurderes mindre sandsynlig.

##### Ikke alvorlige indberetninger

Én indberetning omhandler en patient, der ca. 2 måneder efter opstart af behandling med Benepali udviklede diffust hårtab. En sammenhæng med behandlingen kan ikke udelukkes.

Én indberetning omhandler en patient, der langsomt udviklede sensorisk polyneuropati. I produktresumeeet for Benepali er demyeliniserende polyneuropatier beskrevet, dog ikke sensoriske. Ud fra dette vurderes en sammenhæng med behandlingen sandsynlig.

To patienter oplevede svimmelhed i forbindelse med behandlingen. Én patient oplevede det i sammenhæng med kendte reaktioner på injektionsstedet samtidig med dyspnø. En anden patient oplevede svimmelheden i forbindelse med en fejl dosering. En sammenhæng med behandlingen vurderes sandsynlig.

Én patient oplevede begyndende tørre øjne efter opstart af behandlingen. Andre øjenbivirkninger er kendte i produktresumeeet for Benepali og en sammenhæng vurderes derfor sandsynlig.

Én indberetning omhandler en patient, der udviklede hjertebanken ved behandling med Benepali, sammen med kløe, der er en kendt bivirkning. En sammenhæng med behandlingen vurderes sandsynlig.

Én indberetning omhandler en patient, der udviklede talrige seborroiske vorter. Patienten havde enkelte inden behandlingen startede. En sammenhæng med behandlingen vurderes mindre sandsynlig.

### 3.5.1.3 Kendte bivirkninger

#### Alvorlige indberetninger

For Benepali er der indberettet 8 formodede alvorlige bivirkninger, der alle vurderes kendte for produktet ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omfatter interstitiel lungesygdom (pneumonitis), melanomer, udslæt og øvre luftvejsinfektioner.

#### Ikke alvorlige indberetninger

For Benepali er der indberettet 17 formodede ikke alvorlige bivirkninger, der alle vurderes kendte for produktet ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omfatter hoste, psoriasis, pyreksi, pustuløs hudlidelse, pruritus og udslæt.

### 3.5.2 Enbrel

Lægemiddelstyrelsen har i perioden 1. januar 2018 til 31. december 2018 modtaget 6 indberetninger om Enbrel, heraf 5 alvorlige. De 6 indberetninger omhandler i alt 19 formodede bivirkninger. I hele 2017 modtog Lægemiddelstyrelsen 9 indberetninger.

|                          | Alvorlige formodede bivirkninger | Ikke alvorlige formodede bivirkninger |
|--------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|
| Kendte bivirkninger      | 1                                | 1                                     |
| Ikke kendte bivirkninger | 17                               | 0                                     |

#### 3.5.2.1 Forbrug

I 2018 lå forbruget af Enbrel på 132.357 DDD. I 2017 lå forbruget på ca. 173.700 DDD. Det ses at forbruget af referencelægemedlet fortsat er væsentligt lavere end for det biosimilære, Benepali, hvilket også afspejles i antallet af indberetninger omhandlende formodede bivirkninger for de respektive lægemidler.

#### 3.5.2.2 Ikke kendte bivirkninger

##### Alvorlige indberetninger

Én indberetning omhandler en patient, der under behandling med Enbrel og Methotrexat udviklede blærekræft, smerter i blæren, hæmaturi samt øget creatinin og nedsat nyrefunktion med hydronefrose og dilateret ureter. Senere oplevede patienten metastasering til leveren. Én anden indberetning omhandler en patient, der udviklede en renal pelvistumor 6 år efter endt behandling med Enbrel. Andre typer af maligniteter er



kendte i produktresumeeet for Enbrel. En sammenhæng mellem disse bivirkninger og behandlingen med Enbrel kan derfor ikke udelukkes.

Én indberetning omhandler en patient, der 6 måneder efter endt behandling med Enbrel udviklede Hodgkin's lymfom, trykken for brystet, feber, hoste og nattesved. En sammenhæng mellem bivirkninger og behandling kan ikke udelukkes.

Én indberetning omhandler en patient, der indlægges med kvalme og hovedpine. En sammenhæng mellem bivirkninger og behandling kan ikke udelukkes.

### 3.5.2.3 Kendte bivirkninger

#### **Alvorlige indberetninger**

For Enbrel er der indberettet 1 formodet alvorlige bivirkning, der vurderes kendt for produktet ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Denne omhandler malignt melanom.

#### **Ikke alvorlige indberetninger**

For Enbrel er der indberettet 1 formodet ikke alvorlig bivirkning, der vurderes kendt for produktet ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Denne omfatter regnbuehindebetændelse.

### 3.5.3 Bivirkninger opstået i relation til behandlingsskift

Én patient indberetter at have udviklet impotens i forbindelse med behandlingsskift fra Enbrel til Benepali. Impotens er ikke en kendt bivirkning for hverken Enbrel eller Benepali. En sammenhæng med behandlingsskiftet kan dog ikke udelukkes.

## 3.6 Follitropin alfa

Follitropin alfa er hos kvinder anvendt til behandling af anovulation, stimulering af multipel follikeludvikling ved assisteret reproduktionsteknologi og til stimulering af follikeludviklingen sammen med luteiniserende hormon hos kvinder med svær mangel af FSH og LH. Hos mænd er indikationen stimulering af spermatogenesen ved medfødt eller erhvervet hypogonadotrop hypogonadisme. Follitropin alfa er markedsført som Gonal-F siden 2004.

### 3.6.1 Gonal-F

Lægemiddelstyrelsen har i perioden 1. januar 2018 til 31. december 2018 modtaget 4 indberetninger om Gonal-F, heraf ingen alvorlige. De 4 indberetninger omhandler i alt 14 formodede bivirkninger. I hele 2017 modtog Lægemiddelstyrelsen 5 indberetninger. Lægemiddelstyrelsen har i perioden for 2018 ikke modtaget indberetninger på det biosimilære produkt Ovaleap.

|                                 | <b>Alvorlige formodede bivirkninger</b> | <b>Ikke alvorlige formodede bivirkninger</b> |
|---------------------------------|---|--|
| <b>Kendte bivirkninger</b>      | 0                                       | 5  |
| <b>Ikke kendte bivirkninger</b> | 0                                       | 9  |

### 3.6.1.1 Forbrug

I 2018 lå forbruget af Gonal-F på 203.812 DDD. I 2017 lå forbruget på ca. 197.500 DDD. Mængden af indberetninger vurderes relativt stabilt sammen med forbruget.

### 3.6.1.2 Ikke kendte bivirkninger

#### **Ikke alvorlige indberetninger**

Én indberetning omhandler en patient, der udviklede ændringer og irritation af slimhinden i næsen, sinusitis, ændret lugtesans med tab af denne samt smerter i bækkenet under behandling med Gonal-F. En sammenhæng til behandlingen kan ikke udelukkes.

Én indberetning omhandler en patient, der udover kendte abdominale bivirkninger også oplevede forstoppelse. En sammenhæng til behandlingen vurderes sandsynlig.

Én indberetning omhandler en patient, der udviklede lokaliseret udslæt på maven. En sammenhæng til behandlingen vurderes sandsynlig.

### 3.6.1.3 Kendte bivirkninger

#### **Ikke alvorlige indberetninger**

For Gonal-F er der indberettet 5 formodede ikke alvorlige bivirkninger, der alle vurderes kendte for produktet ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omfatter mavesmerter, smerter ved injektionsstedet, hovedpine samt opkastning.

## 3.7 Ixekizumab

Ixekizumab anvendes til behandling af moderat til svær plaque-psoriasis og psoriasisartrit. Ixekizumab er markedsført som Taltz siden 2016.

### 3.7.1 Taltz

Lægemiddelstyrelsen har i perioden 1. januar 2018 til 31. december 2018 modtaget 4 indberetninger om Taltz, heraf 1 alvorlig. De 4 indberetninger omhandler i alt 12 formodede bivirkninger. I hele 2017 modtog Lægemiddelstyrelsen også i alt 4 indberetninger.

|                                 | <b>Alvorlige formodede<br/>bivirkninger</b> | <b>Ikke alvorlige formodede<br/>bivirkninger</b> |
|---------------------------------|---|--|
| <b>Kendte bivirkninger</b>      | 0   | 9  |
| <b>Ikke kendte bivirkninger</b> | 1   | 2  |

### 3.7.1.1 Forbrug

I 2018 lå forbruget af Taltz samlet på 34.124 DDD. I 2017 lå det forbruget på ca. 18.500 DDD. Trods en næsten fordobling i forbruget ses antallet af bivirkningsindberetninger af være det samme.

### 3.7.1.2 Ikke kendte bivirkninger

#### Alvorlige indberetninger

Én indberetning omhandler en patient, der udviklede malignt melanom efter behandling med Taltz. Patienten er tidligere behandlet med Humira samt Stelara, der også fremgår af indberetningen som mistænkte lægemidler. Malignt melanom er en kendt bivirkning til Humira. Det vurderes derfor mindre sandsynligt at behandlingen med Taltz er årsagen.

#### Ikke alvorlige indberetninger

Én indberetning omhandler en patient, der kort tid efter opstart af behandlingen udviklede svedtendens samt nedsat appetit. En sammenhæng til behandlingen kan ikke udelukkes.

### 3.7.1.3 Kendte bivirkninger

#### Ikke alvorlige indberetninger

For Taltz er der indberettet 9 formodede ikke alvorlige bivirkninger, der alle vurderes kendte for produktet ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresuméet. Disse omfatter alle reaktioner relateret til injektionen, herunder svimmelhed og feber samt reaktioner på selve injektionsstedet (smerte, rødme, ødem, kløe og allergisk reaktion).

## 3.8 Infiximab

Lægemidler indeholdende infiximab anvendes i behandlingen af gigt, psoriasis og kronisk tarmbetændelse. Infiximab er markedsført som:

- Remicade (referencelægemiddel). Markedsført i 1999
- Inflectra (biosimilært lægemiddel). Markedsført i 2013
- Remsima (biosimilært lægemiddel). Markedsført 2015

Produkterne har i 2018 været på listen over udvalgte biologiske lægemidler i perioden 1. januar til 12. marts 2018. Det er derfor kun indberetninger modtaget i denne periode, der fremgår af gennemgangen.

I én indberetning er både Inflectra og Remsima angivet som mistænkt lægemiddel. I en anden indberetning er de mistænkte lægemidler Inflectra og Remicade. I en tredje indberetning er alle tre lægemidler under mistanke som årsagen til de indrapporterede bivirkninger.

### 3.8.1 Inflectra

Lægemiddelstyrelsen har i perioden 1. januar 2018 til 12. marts 2018 modtaget 10 indberetninger om Inflectra, heraf 4 alvorlige. De 10 indberetninger omhandler i alt 43 formodede bivirkninger. I hele 2017 modtog Lægemiddelstyrelsen 17 bivirkningsindberetninger.

|                          | Alvorlige formodede bivirkninger | Ikke alvorlige formodede bivirkninger |
|--------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|
| Kendte bivirkninger      | 8                                | 32                                    |
| Ikke kendte bivirkninger | 3                                | 0                                     |

### 3.8.1.1 Forbrug

I 2018 lå forbruget for Inflectra på 4.081.731 DDD. I 2017 lå forbruget på ca. 1.004.200 DDD. En sammenligning med antallet af indberetninger kan ikke foretages da produktet ikke har været på listen i hele 2018. Et skift fra Remsima til Inflectra blev, på Medicinrådets anbefaling, påbegyndt i 2017 og vurderes at være stort set afsluttet i 2018. Dette forklarer den store stigning i forbruget af Inflectra og tilsvarende nedgang i Remsima.

### 3.8.1.2 Ikke kendte bivirkninger

#### **Alvorlige indberetninger**

Én indberetning omhandler formodede bivirkninger til både Inflectra og Remsima, da patienten har modtaget behandling med begge produkter mod Morbus Crohns. Patienten indlægges med trykkende brystsmerte strålende til halsen. Eksudativ pericarditis med udtalt pericardieansamling og minimal pleuraeffusion bekræftes ved ekkokardiografi. Infektioner er kendte i produktresumeeet for Inflectra og Remsima, og en sammenhæng mellem behandlingerne og udviklingen af bivirkninger kan derfor ikke udelukkes.

### 3.8.1.3 Kendte bivirkninger

#### **Alvorlige indberetninger**

For Inflectra er der indberettet 8 formodede alvorlige bivirkninger, der alle er vurderet kendte for produktet ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omhandler i store træk toksisk hepatitis med dertilhørende forhøjede leverenzymmer, hudreaktioner med kløe, rødme, udslæt og allergiske reaktioner.

#### **Ikke alvorlige indberetninger**

For Inflectra er der indberettet 32 formodede ikke alvorlige bivirkninger, der alle er vurderet kendte for produktet ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omhandler øjenproblemer, ledsmerter, muskelsmerter, hovedpine, influenza, øgede leverenzymmer, øget svedtendens, kvalme, palpitationer, mindre allergiske reaktioner og neuropatier.

## 3.8.2 Bivirkninger opstået i relation til behandlingsskift

Én indberetning omhandler bivirkninger hos en patient, der tidligere har været behandlet med Remsima i 8 måneder uden bivirkninger. Patienten udviklede eksem, Pustulosis palmoplantaris og forhøjede leverenzymmer kort tid efter behandlingsskift til Inflectra. Remsima og Inflectra produceres af samme fabrikant og anses for at være det samme lægemiddel. Der kan være tale om overlappende biologisk aktivitet, der kan medføre en øget risiko for bivirkninger og en sammenhæng findes derfor sandsynlig.

## 3.8.3 Remicade

Lægemiddelstyrelsen har i perioden 1. januar 2018 til 12. marts 2018 modtaget 3 indberetninger om Remicade, heraf 1 alvorlig. De 3 indberetninger omhandler i alt 28 formodede bivirkninger. I hele 2017 modtog Lægemiddelstyrelsen 13 bivirkningsindberetninger.

|                                 | <b>Alvorlige formodede bivirkninger</b> | <b>Ikke alvorlige formodede bivirkninger</b> |
|---------------------------------|---|--|
| <b>Kendte bivirkninger</b>      | 7                                       | 21   |
| <b>Ikke kendte bivirkninger</b> | 0                                       | 0  |

### 3.8.3.1 Forbrug

I 2018 lå forbruget for Remicade på 76.654 DDD. I 2017 lå forbruget på ca. 78.300 DDD. En sammenligning med antallet af indberetninger kan ikke foretages da produktet ikke har været på listen i hele 2018.

### 3.8.3.2 Kendte bivirkninger

#### Alvorlige indberetninger

For Remicade er der indberettet 7 formodede alvorlige bivirkninger, der alle er vurderet kendte for produktet ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Alle bivirkningerne omhandler den samme patient behandlet med Remicade mod psoriasis. Patienten udvikler en allergisk reaktion med bl.a. anafylaksi, sveden og besvimelse. Som følge af besvimelse og faldet brækker patienten håndleddet. Det brækkede håndled vurderes som en uheldig konsekvens af ellers kendte bivirkninger.

#### Ikke alvorlige indberetninger

For Remicade er der indberettet 21 formodede ikke alvorlige bivirkninger, der alle er vurderet kendte for produktet ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omhandler øjenproblemer, ledsmerter, muskelsmerter, hovedpine, influenza, øget svedtendens, kvalme samt hudreaktioner.

### 3.8.4 Remsima

Lægemiddelstyrelsen har i perioden 1. januar 2018 til 12. marts 2018 modtaget 11 indberetninger om Remsima, heraf 6 alvorlige. De 11 indberetninger omhandler i alt 68 formodede bivirkninger. I hele 2017 modtog Lægemiddelstyrelsen 76 bivirkningsindberetninger.

|                                 | <b>Alvorlige formodede bivirkninger</b> | <b>Ikke alvorlige formodede bivirkninger</b> |
|---------------------------------|---|--|
| <b>Kendte bivirkninger</b>      | 29                                      | 25   |
| <b>Ikke kendte bivirkninger</b> | 13                                      | 1  |

### 3.8.4.1 Forbrug

I 2018 lå forbruget af Remsima på 4.960 DDD. I 2017 lå forbruget på ca. 2.803.500 DDD. En sammenligning med antallet af indberetninger kan ikke foretages da produktet ikke har været på listen i hele 2018. Et skift fra Remsima til Inflectra blev, på Medicinrådets anbefaling, påbegyndt i 2017 og vurderes at være stort set afsluttet i 2018. Dette forklarer den store nedgang i forbruget af Remsima og den tilsvarende store stigning i Inflectra.

### 3.8.4.2 Ikke kendte bivirkninger

#### **Alvorlige indberetninger**

2 indberetninger omhandler udvikling af neoplasmer. Én indberetning omhandler udvikling af adenocarcinom i colon sigmoideum efter behandling med Remsima, mod rheumatoid arthritis, med efterfølgende intestinal resektion. En anden indberetning omhandler udvikling af glioblastom efter behandling med Remsima mod psoriasisgigt. Remsima er kendt for at kunne medføre andre maligniteter, hvorfor en sammenhæng med ovennævnte bivirkninger ikke kan udelukkes.

Én indberetning omhandler en patient behandlet med Remsima mod Morbus Crohn. Patienten udvikler en lang række kendte bivirkninger herunder udslæt og eksem, samtidig med at patientens psoriasis forværres. Patienten udvikler yderligere astma og psykiske bivirkninger, der begge ikke vurderes kendte for produktet. Det skal dog tilskrives sagen, at patienten er tidligere kendt med KOL, hvorfor en sammenhæng med behandlingen vurderes mindre sandsynlig.

Én indberetning omhandler formodede bivirkninger til både Inflectra og Remsima, da patienten har modtaget behandling med begge produkter mod Morbus Crohn. Patienten indlægges med trykkende brystmerter strålende til halsen. Eksudativ pericarditis med udtalt pericardieansamling og minimal pleuraeffusion, som bekræftes ved ekkokardiografi. Infektioner er kendte i produktresumeeet for Inflectra og Remsima, og en sammenhæng mellem behandlingerne og udviklingen af bivirkninger kan derfor ikke udelukkes.

Én indberetning omhandler en patient behandlet med Remsima mod Bechterews syndrom. Patienten udviklede, ud over kendte bivirkninger (bl.a. paræstesier, træthed, hovedpine og forbigående synsforstyrrelser), Raynauds syndrom samt benignt spinalt meningiom, der ikke er kendte bivirkninger til Remsima. En sammenhæng mellem behandlingen og udvikling af bivirkninger kan ikke udelukkes.

#### **Ikke alvorlige indberetninger**

Én indberetning omhandler en patient behandlet med Remsima, der udviklede tandproblemer med skrøbelige tænder. Dette vurderes ikke som en kendt bivirkning til Remsima. Det er dog noteret, at patienten i længere tid har haft tandproblemer uden regelmæssige tandlægebesøg. En sammenhæng mellem behandling og bivirkninger vurderes mindre sandsynlig.

### 3.8.4.3 Kendte bivirkninger

#### **Alvorlige indberetninger**

For Remsima er der indberettet 29 formodede alvorlige bivirkninger, der alle er vurderet kendte for produktet ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omhandler alopeci, rygsmerter, brystmerter, hoste, psoriasis, lymfomer, eksem, træthed, hovedpine, ikterus, lungeproblematikker, paræstesier og varierende former for udslæt.

#### **Ikke alvorlige indberetninger**

For Remsima er der indberettet 25 formodede ikke alvorlige bivirkninger, der alle er vurderet kendte for produktet ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omhandler øjenproblematikker, hudproblematikker, hovedpine, træthed, allergiske reaktioner, influenza, muskel- og ledsmerter.

## 3.9 Nusinersen

Lægemedler indeholdende nusinersen anvendes i behandlingen af spinal muskeltrofi. Nusinersen er markedsført som Spinraza siden 2017.

### 3.9.1 Spinraza

Lægemedelstyrelsen har i perioden 1. januar 2018 til 31. december 2018 modtaget 4 indberetninger om Spinraza, herunder 4 alvorlige. De 4 indberetninger omhandler i alt 8 formodede bivirkninger. I 2017 modtog Lægemedelstyrelsen ingen bivirkningsindberetninger på Spinraza.

|                                 | <b>Alvorlige formodede<br/>bivirkninger</b> | <b>Ikke alvorlige formodede<br/>bivirkninger</b> |
|---------------------------------|---|--|
| <b>Kendte bivirkninger</b>      | 0   | 0  |
| <b>Ikke kendte bivirkninger</b> | 8   | 0  |

#### 3.9.1.1 Forbrug

I 2018 lå forbruget af Spinraza på 7.200 DDD. Spinraza er markedsført fra juli 2017, og frem til årsskiftet lå forbruget på ca. 700 DDD. Det vurderes naturligt, at den store stigning i forbruget også har medført en stigning i antallet af bivirkningsindberetninger.

#### 3.9.1.2 Ikke-kendte bivirkninger

##### **Fatale indberetninger**

Lægemedelstyrelsen har modtaget 3 fatale bivirkningsindberetninger på Spinraza. Alle sager er indberettet af indehaveren af markedsføringstilladelsen, Biogen.

I den første indberetning er der tale om en borgerindberetning med meget sparsomme oplysninger. Det beskrives, at et barn (ukendt køn og alder), der på et tidspunkt har været i behandling med Spinraza, er afgået ved døden på et ukendt tidspunkt. Dødsårsagen er ukendt og det vides ikke, om der er foretaget obduktion. Lægemedelstyrelsen har ikke kunnet modtage yderligere oplysninger til sagen.

I den anden indberetning er der tale om en indberetning fra en læge. Sagen fremstilles på samme måde som den først beskrevne sag. Sagen er modtaget umiddelbart efter, at Lægemedelstyrelsen kontaktede Biogen vedrørende den ovenfor beskrevne fatale sag. På baggrund af de sparsomme oplysninger i de to sager, har Lægemedelstyrelsen ikke kunne vurdere årsagen til dødsfaldet, herunder Spinrazas mulige medvirken.

I den tredje indberetning er der tale om en indberetning fra en læge. Det beskrives, at et barn afgik ved døden 3 måneder efter fjerde og sidste behandling. Behandlingen blev seponeret grundet manglende effekt og patientens død vurderes af Lægemedelstyrelsen såvel som af indberettende læge, at skyldes grundsygdommen, SMA type I.

Det er grundet de sparsomme oplysninger i sagerne hverken muligt for Biogen eller Lægemedelstyrelsen at vurdere, hvorvidt de tre sager er dubletter til hinanden.

##### **Alvorlige indberetninger**

En indberetning omhandler en patient, der efter første behandling med Spinraza oplevede anfald af smerter fra baglåret, skiftevis uni- og bilateralt. Smerter fulgtes af gråd og skrig. Bivirkninger i forbindelse med lumbalpunkturproceduren er beskrevet for Spinraza. En sammenhæng mellem behandling og bivirkninger, som en del af lumbalpunkturproceduren, vurderes derfor sandsynlig

## 3.10 Ocrelizumab

Lægemidler indeholdende ocrelizumab anvendes i behandlingen af attackvis multipel sclerose samt tidlig primær progressiv multipel sclerose. Ocrelizumab er markedsført som Ocrevus siden 2018.

### 3.10.1 Ocrevus

Lægemiddelstyrelsen har i perioden 1. januar 2018 til 31. december 2018 modtaget 9 indberetninger om Ocrevus, herunder 4 alvorlige. De 9 indberetninger omhandler i alt 30 formodede bivirkninger.

|                          | Alvorlige formodede bivirkninger | Ikke alvorlige formodede bivirkninger |
|--------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|
| Kendte bivirkninger      | 4                                | 12                                    |
| Ikke kendte bivirkninger | 3                                | 11                                    |

#### 3.10.1.1 Forbrug

I 2018 lå forbruget af Ocrevus på 26.717 DDD. Ocrevus blev markedsført i januar 2018, hvilket gør, at der ikke foreligger forbrugsdata til sammenligning.

#### 3.10.1.2 Ikke kendte bivirkninger

##### Alvorlige indberetninger

Én indberetning omhandler en patient, der kort tid efter behandlingen udviklede tandrodsabscesser uden påviselig aktiv infektion. En sammenhæng mellem behandlingen og bivirkninger vurderes mindre sandsynlig. En sammenhæng til behandlingen kan ikke udelukkes.

Én indberetning omhandler en patient, der efter opstart af behandlingen udviklede øvre mavesmerter samt forhøjet amylase. En sammenhæng med behandlingen kan ikke udelukkes.

To indberetninger omhandler infusionsrelaterede bivirkninger, herunder hovedpine, hypotension samt kløe. En sammenhæng med behandlingen vurderes sandsynlig.

##### Ikke alvorlige indberetninger

Én indberetning omhandler en patient, der ca. 1 uge efter 1. behandling oplevede pseudoattack med balanceproblemer, svimmelhed, udtalt træthed, kløe, dobbeltsyn, føleforstyrrelser og talebesvær. En sammenhæng med behandlingen vurderes sandsynlig i form af manglende effekt.

Én indberetning omhandler en patient, der dagen efter infusion udvikler influenzalignende symptomer med ondt i halsen, løbende næse og let feber uden forhøjede infektionstal. Infektioner, herunder influenza, er kendte og en sammenhæng vurderes derfor sandsynlig.

#### 3.10.1.3 Kendte bivirkninger

##### Alvorlige indberetninger

For Ocrevus er der indberettet 4 formodede alvorlige bivirkninger, der alle er vurderet kendte for produktet ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresuméet. Disse omhandler alle infusionsrelaterede reaktioner med hovedpine, hypotension samt feber.



### **Ikke alvorlige indberetninger**

For Ocrevus er der indberettet 12 formodede ikke alvorlige bivirkninger, der alle er vurderet kendte for produktet ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omhandler infektioner samt infusionsrelaterede reaktioner.

## 3.11 Olaratumab

Lægemedler indeholdende olaratumab anvendes i behandlingen af voksne med bløddelssarkom i kombination med doxorubicin. Olaratumab er markedsført som Lartruvo siden 2016.

### 3.11.1 Lartruvo

Lægemedelstyrelsen har i perioden 1. januar 2018 til 31. december 2018 modtaget 6 indberetninger om Lartruvo, heraf 5 alvorlige. De 6 indberetninger omhandler i alt 14 formodede bivirkninger. I hele 2017 modtog Lægemedelstyrelsen 4 indberetninger.

|                                 | <b>Alvorlige formodede<br/>bivirkninger</b> | <b>Ikke alvorlige formodede<br/>bivirkninger</b> |
|---------------------------------|---|--|
| <b>Kendte bivirkninger</b>      | 9   | 1  |
| <b>Ikke kendte bivirkninger</b> | 4   | 0  |

#### 3.11.1.1 Forbrug

I 2018 lå forbruget af Lartruvo på 1.007 g (aktivt stof). I 2017 lå forbruget på ca. 300 g (aktivt stof). Antallet af indberetninger vurderes stabilt trods en tredobling af forbruget.

#### 3.11.1.2 Ikke kendte bivirkninger

##### **Alvorlige indberetninger**

Én indberetning omhandler en patient, der ca. 4 måneder efter opstart af behandlingen udvikler åndenød ved fysisk aktivitet samt bilateral lungeemboli. En sammenhæng til behandlingen kan ikke udelukkes.

Én indberetning omhandler en patient, der indlæggelse med mavesmerter samt blødning i metastase. En sammenhæng med behandlingen kan ikke udelukkes.

#### 3.11.1.3 Kendte bivirkninger

##### **Alvorlige indberetninger**

For Lartruvo er der indberettet 9 formodede alvorlige bivirkninger, der alle er vurderet kendte for produktet ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omhandler neutropeni, samt anafylaktiske reaktioner.

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

For Lartruvo er der indberettet 1 formodet ikke alvorlig bivirkning, der er vurderet kendt for produktet ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Denne omhandler en mucositis.

## 3.12 Reslizumab

Lægemidler indeholdende reslizumab anvendes i behandlingen af voksne patienter med utilstrækkeligt kontrolleret svær eosinofil astma. Reslizumab er markedsført som Cinqaero siden 2016.

### 3.12.1 Cinqaero

Lægemiddelstyrelsen har i perioden 1. januar 2018 til 31. december 2018 modtaget 2 indberetninger om Cinqaero, heraf ingen alvorlige. De 2 indberetninger omhandler i alt 3 formodede bivirkninger. I hele 2017 modtog Lægemiddelstyrelsen ingen indberetninger.

|                          | Alvorlige formodede bivirkninger | Ikke alvorlige formodede bivirkninger |
|--------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|
| Kendte bivirkninger      | 0                                | 0                                     |
| Ikke kendte bivirkninger | 0                                | 3                                     |

#### 3.12.1.1 Forbrug

I 2018 lå forbruget af Cinqaero på 12.884 DDD. I 2017 lå forbruget på ca. 6.600 DDD. Fordoblingen i forbruget fra 2017 til 2018 har medført en minimal stigning i antallet af bivirkningsindberetninger.

#### 3.12.1.2 Ikke kendte bivirkninger

##### Ikke alvorlige bivirkninger

Én indberetning omhandler en patient, der udviklede kvalme og hovedpine i forbindelse med opstart af behandlingen. En sammenhæng med behandlingen findes sandsynlig

Én indberetning omhandler et faldende trombocytaltal under behandling med Cinqaero. Indberetter noterer dog, at det også kan skyldes den sideløbende behandling med clopidogrel. En sammenhæng med behandlingen med Cinqaero findes derfor mindre sandsynlig.

## 3.13 Rituximab

Lægemidler indeholdende rituximab anvendes i behandlingen af Non-Hodgkin-lymfom, kronisk lymfatisk leukæmi, reumatoid artrit samt granulomatose med polyangiitis og mikroskopisk polyangiitis. Rituximab er markedsført som:

- MabThera (referencelægemiddel). Markedsført i 1998
- Ritemvia (biosimilært lægemiddel). Markedsført i 2017

I 9 indberetninger omhandlende formodede bivirkninger til rituximab, har det ikke været muligt at identificere det mistænkte lægemiddel nærmere end til indholdsstoffet. Af de 9 indberetninger er 8 alvorlige og omhandler i alt 26 formodede bivirkninger.

|                          | Alvorlige formodede bivirkninger | Ikke alvorlige formodede bivirkninger |
|--------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|
| Kendte bivirkninger      | 20                               | 2                                     |
| Ikke kendte bivirkninger | 4                                | 0                                     |

### 3.13.1.1 Ikke kendte bivirkninger

#### **Alvorlige indberetninger**

Én indberetning omhandler en patient, der udviklede myelodysplasi samt behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi. En sammenhæng med behandlingen kan ikke udelukkes.

Én indberetning omhandler en patient med sygdomsprogression, der udviklede fatal cerebral aspergilliose. Patienten har samtidig været i immunsupprimerende behandling med bl.a. prednisolon, der kan være den primære årsag, hvorfor en direkte sammenhæng med Rituzimab findes mindre sandsynlig.

Én bivirkningsindberetning omhandler en patient, der efter at være kommet sig over en infusionsrelateret reaktion udvikler respirationsproblemer samt bevidstløshed. Patienten udskrives velbefindende dagen efter. En sammenhæng med behandlingen vurderes sandsynlig.

### 3.13.1.2 Kendte bivirkninger

#### **Alvorlige indberetninger**

For rituximab uden kendt produkt er der indberettet 20 formodede alvorlige bivirkninger, der alle er vurderet kendte for substansen ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresuméerne for MabThera og Ritemvia. Disse omfatter anæmi, arytmier, 1. grads AV-blok, nyresvigt (med dertilhørende øgede nyreværdier), højre- og venstresidigt grenblok, infektioner, febril neutropeni, tumor lyse syndrom samt pancytopeni.

#### **Ikke alvorlige indberetninger**

For rituximab uden kendt produkt er der indberettet 2 formodede ikke alvorlige bivirkninger, der er vurderet kendte for substansen ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresuméerne for MabThera og Ritemvia. Disse omfatter smerter i arme samt perifere ødemer.

## 3.13.2 MabThera

Lægemiddelstyrelsen har i perioden 1. januar 2018 til 31. december 2018 modtaget 8 indberetninger om Mabthera, heraf 7 alvorlige. De 8 indberetninger omhandler i alt 20 formodede bivirkninger. I hele 2017 modtog Lægemiddelstyrelsen 13 indberetninger.

|                                 | <b>Alvorlige formodede bivirkninger</b> | <b>Ikke alvorlige formodede bivirkninger</b> |
|---------------------------------|---|--|
| <b>Kendte bivirkninger</b>      | 12                                      | 2  |
| <b>Ikke kendte bivirkninger</b> | 5                                       | 1  |

### 3.13.2.1 Forbrug

I 2018 lå forbruget af MabThera på 8.805 g (aktivt stof). I 2017 lå forbruget på ca. 10.100 g (aktivt stof). Faldet i forbruget reflekteres i faldet af bivirkningsindberetninger. Dog kan der være indberetninger på substansniveau, der reelt hører til MabThera. Faldet i forbruget af MabThera fra 2017 til 2018 kan forklares ud fra introduktionen af Ritemvia i 2018.

### 3.13.2.2 Ikke kendte bivirkninger

#### Alvorlige indberetninger

Én indberetning omhandler en patient, der udviklede amyotrofisk lateral sclerose efter 9 års behandling med MabThera. En sammenhæng med behandlingen vurderes mindre sandsynlig, men kan ikke udelukkes.

Én indberetning omhandler en patient, der ca. 6 måneder efter opstart af behandlingen oplever tiltagende problemer med bevægeapparatet. Først i form af dystoni af arme, senere parese af arm og ben med koordinationsforstyrrelser. Myalgier og artralgi er kendte i produktresumet, hvorfor en sammenhæng mellem behandling og bivirkninger vurderes sandsynlig.

#### Ikke alvorlige indberetninger

Én indberetning omhandler en patient, der sammen med andre kendte bivirkninger (udslæt og feber) udviklede suggillationer på underbenene. En sammenhæng med behandlingen vurderes sandsynlig.

### 3.13.2.3 Kendte bivirkninger

#### Alvorlige indberetninger

For MabThera er der indberettet 12 formodede alvorlige bivirkninger, der alle er vurderet kendte for substansen ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumet. Disse omfatter agranulocytose, anafylaktiske reaktioner, angst, arytmier, øget svedtendens, høreproblematikker, hypotension, infektioner, urticaria, synspåvirkning samt tumor lysis syndrom.

#### Ikke alvorlige indberetninger

For MabThera er der indberettet 2 formodede ikke-alvorlige bivirkninger, der alle er vurderet kendte for substansen ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumet. Disse omhandler feber og udslæt.

### 3.13.3 Ritemvia

Lægemiddelstyrelsen har i perioden 1. januar 2018 til 31. december 2018 modtaget 6 indberetninger om Ritemvia, heraf 2 alvorlige. De 6 indberetninger omhandler i alt 14 formodede bivirkninger. I 2017 har Lægemiddelstyrelsen ikke modtaget nogle indberetninger.

|                          | Alvorlige formodede bivirkninger | Ikke alvorlige formodede bivirkninger |
|--------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|
| Kendte bivirkninger      | 9                                | 4                                     |
| Ikke kendte bivirkninger | 0                                | 1                                     |

#### 3.13.3.1 Forbrug

I 2018 lå forbruget af Ritemvia på 1.735 g (aktivt stof). Ritemvia blev markedsført i december 2017 og der foreligger derfor ikke forbrug for 2017. Forbruget af MabThera har været højere end Ritemvia, hvilket også afspejles i antallet af bivirkningsindberetninger for de respektive lægemidler. Forbruget af Ritemvia i 2018 svarer til faldet i forbruget af MabThera i 2018.

### 3.13.3.2 Ikke kendte bivirkninger

#### Ikke alvorlige indberetninger

En indberetning omhandler en patient, der ved infusionen oplever retrosternale smerter. En sammenhæng med behandlingen vurderes sandsynlig.

### 3.13.3.3 Kendte bivirkninger

#### Alvorlige indberetninger

For Ritemvia er der indberettet 9 formodede alvorlige bivirkninger, der alle er vurderet kendte for substansen ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omfatter kulderystelser, svimmelhed, infusionsrelaterede reaktioner, utilpashed, kvalme, opkast og feber.

#### Ikke alvorlige indberetninger

For Ritemvia er der indberettet 4 formodede ikke-alvorlige bivirkninger, der alle er vurderet kendte for substansen ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omfatter smerter i ekstremiteter, udslæt samt svimmelhed.

### 3.13.4 Bivirkninger opstået i relation til behandlingsskift

Lægemiddelstyrelsen har modtaget 2 bivirkningsindberetninger, hvor der er beskrevet bivirkninger, der er opstået i relation til behandlingsskift fra MabThera til Ritemvia. Begge oplever kendte infusionsrelaterede reaktioner ved 1. behandling med Ritemvia. Disse er beskrevet i ovenstående afsnit.

## 3.14 Trastuzumab

Lægemidler indeholdende trastuzumab anvendes i behandlingen af HER2-positiv tidlig, metastatisk brystkræft samt metastatisk ventrikelkræft. Trastuzumab er markedsført som

- Herceptin (referencelægemiddel). Markedsført 2000
- Ontruzant (biosimilært lægemiddel). Markedsført 2018

Herceptin og Ontruzant har været på listen over udvalgte biologiske lægemidler i perioden 22. oktober 2018 til 31. december 2018. Fra denne dato frem til årsskiftet har Lægemiddelstyrelsen ingen bivirkningsindberetninger modtaget for Ontruzant.

### 3.14.1 Herceptin

Lægemiddelstyrelsen har i perioden fra 22. oktober 2018 til 31. december 2018 modtaget 3 indberetninger om Herceptin, heraf 3 alvorlige. De 3 indberetninger omhandler i alt 12 formodede bivirkninger. I hele 2017 modtog Lægemiddelstyrelsen 6 bivirkningsindberetninger.

|                                 | <b>Alvorlige formodede bivirkninger</b> | <b>Ikke alvorlige formodede bivirkninger</b> |
|---------------------------------|---|--|
| <b>Kendte bivirkninger</b>      | 12                                      | 0  |
| <b>Ikke kendte bivirkninger</b> | 0                                       | 0  |

### 3.14.1.1 Forbrug

I 2018 lå forbruget af Herceptin på 4.950 g (aktivt stof). I 2017 lå forbruget ca. på 5.700 g (aktivt stof). Trods et mere eller mindre stabilt forbrug, ses der er fald i antallet af bivirkningsindberetninger. Den mindre nedgang i forbruget modsvarer af forbruget for Ontruzant, der i 2018 lå på 811,2 g (aktivt stof).

### 3.14.1.2 Kendte bivirkninger

#### **Alvorlige indberetninger**

For Herceptin er der indberettet 12 formodede alvorlige bivirkninger, der alle er vurderet kendte for produktet ud fra en sagsspecifik gennemgang samt en gennemgang af produktresumeeet. Disse omhandler ledsmerter, svimmelhed, dyspnø, nedsat ejektionsfraktion, ataksi, neoplasmer, infektioner, paræstesier og neuropatier.

# 4

## Batchnumre

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>2</sup>. Dette er for at Lægemiddelstyrelsen kan monitorere potentielle batchvariationer og deres indflydelse på lægemiddelsikkerheden. Listen er dynamisk og opdateres samt ajourføres på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside. Lægemiddelstyrelsen har tidligere år haft fokus på indberetning af batchnumre.

Lægemiddelstyrelsen forsøger at indhente batchnumre i bivirkningsindberetninger, hvor dette ikke fremgår. Undtagelser til dette er indberetninger modtaget fra markedsføringstilladelsesindehaveren, indberetninger hvor det fremgår, at batchnummeret ikke haves eller hvis det ikke har været muligt at identificere lægemidlets handelsnavn. Indehaveren af markedsføringstilladelsen er forpligtet til at underrette lægemiddelstyrelsen om mistanke om kvalitetsproblemer og produktionsfejl, der kan have forårsaget batchrelaterede bivirkninger.

Batchnumrene er forsøgt indhentet enten pr. telefon eller mail.

### 4.1 Evaluering af batchnumre

Lægemiddelstyrelsen har i perioden 1. januar 2018 til 31. december 2018 modtaget 150 bivirkningsindberetninger omhandlende formodede bivirkninger vedrørende lægemidler på "Listen over udvalgte biologiske lægemidler". I 142 af disse indberetninger var det specifikke lægemiddel kendt. I ca. 2/3 af disse indberetningerne fremgik et relevant batchnummer. Størstedelen af indberetningerne uden batchnummer er indsendt fra indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Tidligere rapporter, for biologiske inkl. biosimilære lægemidler, har vist en indrapporteringsprocent for batchnumre på op mod 72%. Der er således sket en mindre fald i antallet af indberetninger, hvoraf der fremgår et relevant batchnummer. Lægemiddelstyrelsen ser det relevant at iværksætte en ny informationsindsats med henblik på at få indberettet batchnumre.

Af Tabel 1 fremgår antallet af indberetninger med og uden batchnummer samt antallet af batchnumre indberettet i perioden 1. januar 2018 til 31. december 2018. Antallet af indberetninger pr. batchnummer varierer primært mellem 2 og 4. Til baggrund for evalueringen af batchnumre ligger en individuel vurdering.

Tabel 3. Antal af formodede indberetninger til lægemidler på "Listen over udvalgte biologiske lægemidler" i perioden 1. januar 2018 til 31. december 2018 samt antallet af indberettede batchnumre. Denne tabel indeholder kun indberetninger hvor det specifikke lægemiddel er kendt.

| <i>Lægemiddel</i> | <i>Indberetninger total</i> | <i>Sager med manglende batchnummer</i> |
|-------------------|-----------------------------|--|
| <b>Benepali</b>   | 26                          | 3                                      |
| <b>Remsima</b>    | 11                          | 1                                      |
| <b>Darzalex</b>   | 7                           | 1                                      |
| <b>Mabthera</b>   | 8                           | 1                                      |
| <b>Cinqaero</b>   | 2                           | -                                      |

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

|                  |                   |                 |
|------------------|-------------------|-----------------|
| <b>Dupixent</b>  | 28                | 7               |
| <b>Inflectra</b> | 10                | 2               |
| <b>Enbrel</b>    | 6                 | 2               |
| <b>Lartruvo</b>  | 6                 | 2               |
| <b>Ritemvia</b>  | 6                 | 1               |
| <b>Gonal-F</b>   | 4                 | 1               |
| <b>Taltz</b>     | 4                 | 1               |
| <b>Kyntheum</b>  | 2                 | -               |
| <b>Remicade</b>  | 3                 | 2               |
| <b>Fasenra</b>   | 3                 | 3               |
| <b>Herceptin</b> | 3                 | 3               |
| <b>Ocrevus</b>   | 9                 | 9               |
| <b>Spinraza</b>  | 4                 | 4               |
| <b>Total</b>     | <b>142 (100%)</b> | <b>44 (31%)</b> |

For Dupixent fremgik det samme batchnummer i 10 af 28 indberetninger. Disse omfatter 37 ud af de 72 indberettede formodede bivirkninger til produktet. Ved en yderligere gennemgang af disse bivirkningsindberetninger ses der hverken mønster i periode for behandling eller typen af bivirkninger. Lægemiddelstyrelsen har derfor vurderet, at det ikke har været nødvendigt med yderligere udredende tiltag.

Lægemiddelstyrelsen har ikke observeret sammenhænge mellem batchnumre og indberettede formodede bivirkninger i perioden 1. januar 2018 til 31. december 2018, og har derved ikke identificeret batchrelaterede problematikker.



# 5

## Konklusion

I perioden 1. januar 2018 til 31. december 2018 har Lægemiddelstyrelsen modtaget i alt 150 bivirkningsindberetninger om de udvalgte biologiske lægemidler (154 på lægemiddelniveau), der fremgår af Tabel 1. 49% af indberetningerne omhandlede formodede alvorlige bivirkninger. Gennem de sagsspecifikke gennemgange og gennemgange af produktresumeerne har Lægemiddelstyrelsen vurderet, at størstedelen af bivirkningsindberetningerne omhandler kendte bivirkninger til de mistænkte biologiske inkl. biosimilære lægemidler. For størstedelen af ikke-kendte bivirkninger kan en sammenhæng med behandlingen ikke udelukkes (47%). For 29% vurderes det sandsynligt at behandling med et biologisk inkl. biosimilært lægemiddel har medført de formodede bivirkninger. For de resterende 24% vurderes sammenhængen for mindre sandsynlig.

Lægemiddelstyrelsen har modtaget oplysninger om batchnumre i 2/3 dele af indberetningerne. Størstedelen af bivirkningsindberetninger uden batchnummer kommer fra indehaveren af markedsføringstilladelsen, hvor Lægemiddelstyrelsen forventer, at det ikke har været muligt at indhente batchnummer. Dette er et mindre fald fra tidligere opgørelse. Lægemiddelstyrelsen ser det derfor relevant at iværksætte en ny informationsindsats med henblik på at få indberettet batchnumre.

For biologiske inkl. biosimilære lægemidler, der har været på listen forud for 2018, ses det at forbruget er rimelig stabilt i 2018 sammenlignet med 2017. For referencelægemidler hvor der i 2017 eller 2018 er introduceret et skift til et biosimilært, ses der en nedgang i forbruget af referencelægemidlet med en tilsvarende stigning for det biosimilære lægemiddel. Enkelte lægemidler har haft en fordobling eller mere i 2018 sammenlignet med 2017.

Lægemiddelstyrelsen har ikke identificeret signaler om sikkerhedsproblemstillinger ved biologiske eller biosimilære lægemidler, herunder ved skift mellem referencelægemidlet og det biosimilære. Lægemiddelstyrelsen har heller ikke identificeret batchrelaterede sikkerhedsproblemstillinger i perioden.