

Rationel FARMAKOTERAPI

3

Godkendelse af generika

Blandt læger såvel som patienter eksisterer en lang række udokumenterede myter om generika. I den forbindelse er betegnelsen »kopi-medicin« uheldig, da den af nogle bruges som synonym med forfalsket medicin. Her gennemgås proceduren for godkendelse af generika, der sikrer, at kvaliteten af generika er på højde med alle andre lægemidler. Generika vil være et terapeutisk ligeværdigt alternativ til langt de fleste patienter – oftest til en lavere pris. Skulle lægemidlet – såvel originalt som generikum – udvise u hensigtsmæssige virkninger (inkl. terapivigt ved skift af behandlingen), er dette en bivirkning, som bør indberettes. Hvis det kan godtgøres, at forskelle i bivirkninger eller effekt med overvejende sandsynlighed skyldes forskelle mellem to substituerbare lægemidler, kan der søges om forhøjet tilskud (se næste artikel om reglerne for forhøjet tilskud).

Lægemiddelgodkendelse er harmoniseret inden for EU. Hjørneste-nen i godkendelsesprocessen er dokumentation af kvalitet, sikkerhed og effekt. Med kvalitet menes den kemiske og farmaceutiske kvalitet af såvel det aktive stof som selve det færdige lægemiddel. Sikkerhed refererer til den dyreeksperimentelle sikkerhed samt uønskede effekter observeret i undersøgelser på mennesker. Effekt henviser til den ønskede kliniske effekt i mennesker.

Betingelsen for at opnå markedsføringstilladelse er, at de gældende retningslinjer for ovennævnte tre

punkter er tilfredsstillende dokumenteret af ansøgeren, samt at forholdet mellem potentielle risici opvejes af den forventede effekt. Vurdering af lægemidlets pris indgår aldrig i godkendelsesprocessen.

Dokumentationskrav til generika

Nye originale lægemidler må tilvejebringe fuld dokumentation for såvel kvalitet, sikkerhed og effekt. Sådanne lægemidler er belagt med en databeskyttelsestid (8 år), hvor producenten har rettighederne til al dokumentation. Når databeskyttelsestiden er udløbet, kan producent af generika indsende en forkortet ansøgning, hvori der henvises til den kendte dokumentation for effekt såvel som for sikkerhed. Ansøgeren må dog indsende fuld dokumentation for lægemidlets kvalitet og her opfylde samme krav som ethvert andet lægemiddel. Hvad angår den kliniske effekt, anses denne for fuldt dokumenteret (for de indikationer, som det originale lægemiddel i den pågældende formulering allerede har fået godkendt). Generikaproducenten må dog kunne dokumentere, at det generiske lægemiddel i en given lægemiddelform er bioækvivalent med det originale lægemiddel i samme lægemiddelform. Ved bioækvivalens forstås, at de to lægemidler optages i samme mængde og med samme hastighed samt opnår samme maksimale plasma-koncentration.

For lægemidler, hvor der er en dårlig korrelation mellem den absorberede mængde og effekten

Marts 2005

Godkendelse af generika side 1

Forhøjet tilskud side 3

Udgivet af
Institut for Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Tlf.: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag, København

Tryk:
Scanprint, Viby J.

ISSN 1600-2555

(fx topikale lægemider), eller hvor plasmakoncentrationen vanskeligt lader sig nøjagtigt bestemme, kan påvisning af bioækvivalens ikke anvendes. I sådanne tilfælde er ansøgeren henvist til at levere dokumentation for terapeutisk ækvivalens. Dette opnås ofte i mindre sammenlignende forsøg i relevante patientpopulationer med bestemmelse af veletablerede farmakodynamiske parametre for den pågældende sygdom. Disse parametre er ofte fastlagt i regulatoriske EU guidelines for den pågældende sygdom eller efter rådgivning fra en eller flere lægemiddelmyndigheder i EU.

Bioækvivalens

Bioækvivalensundersøgelser foretages typisk som enkelt-dosis-overkrydsningsforsøg i et mindre antal forsøgspersoner. Afhængigt af lægemidlets farmakokinetik vil undersøgelsen blive suppleret med dokumentation for interaktion med føde samt eventuelt undersøgelser efter gentagen dosering (fx depotpræparater eller lægemidler med dosisafhængig kinetik). De primære farmakokinetiske parametre, som bestemmes og sammenlignes, er:

- arealet under plasmakoncentrations tidskurven (AUC),
- maksimal plasmakoncentration (C_{max}) og
- tiden til maksimal plasmakoncentration (t_{max}).

For hver af disse farmakokinetiske parametre beregnes ratio for test versus reference med tilhørende 90 % konfidensintervaller. Efter gældende EU guideline anses de to lægemidler for bioækvivalente, hvis 90 % konfidensintervallet for disse ratios ligger mellem 0,8 og 1,25. En udvidelse af acceptgrænserne sker

kun efter en case-by-case vurdering, og såfremt det kan dokumenteres, at den pågældende farmakokinetiske parameter ikke har korrelation til lægemidlets effekt eller sikkerhed. Omvendt har Lægemiddelstyrelsen opsat indsnævrede grænser (90 % CI: 0,9-1,11) for godkendelse af eksempelvis generiske immunsuppressiva.

Bioækvivalensundersøgelser af generika foretages altid med det originale lægemiddel som reference. Herved sikres, at det store flertal af patienter vil opnå en plasmakoncentration, som er sammenlignelig med den, der opnås efter det originale lægemiddel. Ligesom det originale lægemiddel ikke virker i alle patienter, vil generika heller ikke kunne forventes at virke i alle patienter. Da der endvidere tillades mindre forskelle i sammensætningen og anvendte hjælpestoffer, vil enkelte patienter kunne opleve, at de ikke kan tåle alle versioner af det samme lægemiddel. Til sådanne patienter kan lægen som anført i indledningen søge om forhøjet tilskud.

Mærkning med henblik på substitution

Lægemiddelstyrelsen afgør, hvilke lægemidler der er omfattet af generisk substitution. En vigtig forudsætning for, at en gruppe lægemidler med samme aktive indholdsstof mærkes med henblik på substitution, er, at disse er indbyrdes bioækvivalente eller terapeutisk ækvivalente. En anden forudsætning er, at lægemiddelformerne er terapeutisk udskiftelige. Eksempelvis kan suppositorier ikke substitueres med sugetabletter – uanset om disse måtte være bioækvivalente eller terapeutisk ækvivalente. Indbyrdes substitution af tabletter og kapsler

tillades. Tabletter, som enten kan opløses, anvendes som smeltetabletter eller tygges, kan sjældent frit terapeutisk udskiftes med almindelige tabletter og er derfor som hovedregel ikke substituerbare. Forhold som tablettens form, farve eller tilstedeværelse af delekærv indgår sjældent i vurderingen.

For en række lægemidler med snævert terapeutisk bredde (fx antiepileptika) har Lægemiddelstyrelsen besluttet kun at mærke med henblik på substitution, såfremt der er påvist bioækvivalens inden for snævre acceptgrænser (90 % CI: 0,9-1,11).

Originaler kan godt være generika

Ikke kun producenter af generika indsender ansøgninger baseret på dokumentation af bioækvivalens. Også original producenter anvender denne procedure. I forbindelse med ændringer i den farmaceutiske formulering af et originalt lægemiddel anvendes om muligt påvisning af bioækvivalens som et surrogat for terapeutisk ækvivalens. Således vil skift fra almindelig tablet til eksempelvis smeltetablet ofte være baseret på påvisning af bioækvivalens. Den indsendte dokumentation for disse »nye« originale lægemidler adskiller sig således ikke fra, hvad der kræves for et generikum. Hvis der er tale om en anden lægemiddelform end hidtil anvendt, kan disse sjældent mærkes med henblik på generisk substitution jf. ovenstående.

Lægen bør derfor nøje overveje, om den eventuelle terapeutiske gevinst ved den ændrede formulering står mål med prisen, eller om patienten kan opnå samme behandlingsmål med et ofte billigere generikum. I sidstnævnte tilfælde må lægen skrive det generiske læge-

middel på recepten, da apoteket i disse tilfælde ikke kan foretage automatisk substitution.

Steffen Thirstrup
Lægemiddelgodkendelse
Lægemiddelstyrelsen

Referencer:

- Europa-parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF. 6. november 2001. pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-1/home.htm
- Kommissionens direktiv 2003/63/EF. 25. juni 2003. pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-1/home.htm
- Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for Guidance on the investigation of Bioavailability and Bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98. www.emea.eu.int
- www.laegemiddelstyrelsen.dk

Forhøjet tilskud

Forhøjet tilskud er en dispensation fra reglerne om, at sygesikringstilskud kun gives til tilskudsprisen. Tilskudsprisen er prisen på det billigste lægemiddel i en gruppe af synonyme lægemidler, dvs. lægemidler med samme aktive indholdsstof. Bevilling af forhøjet tilskud vil for patienten betyde, at tilskuddet beregnes af lægemidlets faktiske pris, og det er også den faktiske pris, der tæller med i patientens saldo over forbrug i Lægemiddelstyrelsens Centrale tilskudsregister, CTR.

Hvorfor er det svært at opnå forhøjet tilskud?

Fordi det er dokumenteret, at når to lægemidler er substituerbare, vil der for langt de fleste patienter ikke være behandlingsmæssig forskel mellem de to produkter. I ansøgninger om forhøjet tilskud skal det derfor være godtgjort, at forskelle i bivirkninger og effekt med overvejende sandsynlighed kan tilskrives forskelle mellem de to produkter.

Langt de fleste af de bivirkninger, som vi ser beskrevet i ansøgninger om forhøjet tilskud, kan enten tilskrives rene tilfældigheder (fx sammenfald med infektioner eller periodiske svingninger i sygdomsmønstret) eller patientens nervøsitet ved at skulle forsøge et alternativ til det, han eller hun ellers bruger uden problemer.

Den sidstnævnte situation bør den behandlende læge og apoteket efter vores opfattelse forsøge at imødegå ved at indgyde patienten tillid til de generiske produkter, hvis lødighed og effekt på ingen måde kan betvivles på sagligt

grundlag. Af samme årsag er det også hensigtsmæssigt at tillade substitution ved behandlingsstart, således at patienten ikke fra begyndelsen opnår en ubegrundet præference for et dyrt originalprodukt. Hvis en patient, der er indstillet på et bestemt billigt generikum, føler sig utryk ved at skifte til andre billige substituerbare generika, kan patienten naturligvis til enhver tid forlange at få ekspederet det samme som sidst og betale en eventuel prisforskel, der som oftest er ubetydelig mellem generika.

Hvordan ansøges der om forhøjet tilskud?

Der findes et særligt skema til ansøgning om forhøjet tilskud til lægemidler. Skemaet er netop blevet revideret, og det er nu lettere at udfylde, så alle relevante oplysninger kommer med. Ansøgnings-skemaet kan rekvireres telefonisk hos Lægemiddelstyrelsens Tilskudssektion, eller det kan findes på www.laeger.dk → Lægefagligt → Lægemidler → Tilskud til lægemidler.

Ansøgninger om forhøjet tilskud vurderes individuelt, hvorfor der ikke kan opstilles vejledende kriterier for at få forhøjet tilskud.

Hvad skal fremgå af ansøgningen?

- Hvilke billigere synonyme lægemidler, der har været forsøgt behandling med. Hvis lægen er i tvivl om, hvilke lægemidler apoteket har substitueret til, kan han eller hun slå op i Medicinprofilen på www.sundhed.dk. Her er det muligt at se oplysninger om alle patientens køb af lægemidler på recept og dermed

Præparatanmeldelser

IRF har siden sidst anmeldt følgende præparater:

Noxafil (prosaconazol)
Nyt bredspektret antimykotikum indiceret ved behandlingsresistente invasive svampeinfektioner.

Xolair (omalizumab)
Nyt astmamiddel med begrænset anvendelse.

Læs hele anmeldelsen på www.irf.dk → Præparatnyt.

Adressemærkaten er udskrevet
fra Lægeforeningens edb-register.
Adresseændringer m.v. bedes
meddelt til DADL,
Registreringsafdelingen,
Esplanaden 8C,
1263 København K.
(Benyt venligst ændringsmeddelelsen
i Ugeskrift for Læger).

- præcis, hvilket synonymt lægemiddel patienten har fået udlæveret ved en given ekspedition.
- Varigheden af de forskellige behandlingsforsøg med synonyme lægemidler. Det er yderst relevant for vurderingen af ansøgningen, om patienten har afbrudt behandlingen efter første tablet, eller om behandlingen har været forsøgt over flere uger eller måneder.
 - Bivirkninger eller mindre effekt ved de forsøgte synonyme lægemidler. Disse oplysninger skal være specifikke. »Ubehag« er fx en alt for uspecifik angivelse af en bivirkning, og mindre effekt af fx blodtryksregulerende lægemidler bør dokumenteres med blodtryksmålinger under behandling med de forskellige alternativer.
 - Om generne er forsvundet ved tilbagevenden til det ansøgte lægemiddel. Dette skal oplyses, fordi det, der umiddelbart vurderes som en mindre effekt af det synonyme lægemiddel, kan

være udtryk for en forværring af sygdommen.

- Plasmakoncentrationsmålinger ved ansøgning på epilepsimidler. Disse målinger kan ud over at belyse ansøgningen i øvrigt tjene til at overbevise patienten om, at der ingen forskel er på at blive behandlet med original og kopi.

Hvor mange forsøg skal være gjort?

Antallet af behandlingsforsøg afhænger af bivirkningens alvor.

Hvis der er konstateret en allergisk reaktion ved brug af kopiproduktet, er der risiko for anafylaktisk shock ved genoptagelse af behandlingen, hvorfor dette naturligvis ikke kræves. Andre potentielt livstruende bivirkninger vil naturligvis heller ikke kræve reeksponering for præparatet.

I øvrige tilfælde er ét behandlingsforsøg med én kopi ikke nok, hvis der er flere muligheder. Der er alt for stor sandsynlighed for, at bivirkningen skyldes andre omstændigheder end præparatskiftet.

Hvor lange skal behandlingsforsøgene med synonyme lægemidler være?

Som udgangspunkt bør behandlingsforsøgene ikke afsluttes efter få dage, medmindre tilstanden er farlig eller meget ubehagelig for patienten. Hvis der fx konstateres diarré, bør behandlingen genoptages på et senere tidspunkt for at afkræfte, at der var tale om en tilfældig maveinfektion.

Særlige tilfælde

Hvis en patient har laktoseintolerans eller har en dokumenteret allergi over for andre navngivne hjælpestoffer, som optræder i kopiprodukterne, skal patienten naturligvis ikke eksponeres for disse. I ansøgningen skal det oplyses, hvordan allergien er udredt, og hvilke specifikke stoffer i kopierne patienten ikke kan tåle.

Der findes endvidere patienter, som har helt særlige behov af teknisk karakter. Det kan fx være, hvis lægemidlet skal gives gennem sonde eller skal kunne deles. Det er i sådanne tilfælde relevant at søge tilskud med begrundelsen angivet.

Ved svær psykisk sygdom eller manglende psykisk kapacitet hos patienter kan der i særlige tilfælde opstå complianceproblemer ved substitution. I disse tilfælde bør lægen dog overveje alternative muligheder som fx dosisdispensering, før der søges om forhøjet tilskud.

Anna Behrens Bek,
Lægemiddelstyrelsen

Mogens Laue Friis
Formand for Medicintilskudsnævnet

Studieanmeldelser

Gå ind på www.irf.dk → Nyheder → Anmeldelser af studier og læs IRFs vurdering af væsentlige nye studier. Læs fx om:

ACE-hæmmere og AT-II-antagonister

Stor metaanalyse har fundet, at den nyrebeskyttende effekt af ACE-hæmmere og AT-II-antagonister primært er betinget af deres blodtryks-sænkende virkning.

IDEAL-studiet

Studiet hvor simvastatin 20 mg sammenlignes med atorvastatin 80 mg, og som bekræfter, at simvastatin stadig er 1.valg.

Nyere antidepressiva

En oversigt over metaanalyser bekræfter anbefalingen om, at der ikke er den store forskel i effekten af nyere antidepressiva.

Betablokkere og hypertension

En metaanalyse over effekten af betablokkere viser, at betablokkere er ringere end andre antihypertensiva til at forebygge apopleksi hos højrisikopatienter med hypertension.