

ORIGINELE SPECIALITEIT OF GENERISCHE SPECIALITEIT: WELKE FACTOREN SPELEN BIJ DE KEUZE EEN ROL?

Naar aanleiding van de nieuwe regels inzake terugbetaling voor antibiotica en antimycotica en voor geneesmiddelen die zijn voorgeschreven op stofnaam, wordt in dit artikel aandacht besteed aan de factoren die een rol kunnen spelen wanneer voor eenzelfde actief bestanddeel kan gekozen worden uit meerdere specialiteiten (originele specialiteiten en/of generische specialiteiten). Eerst wordt besproken in hoeverre de eisen bij de registratie voor generische specialiteiten dezelfde zijn als voor originele specialiteiten. Daarna wordt ingegaan op de mogelijke verschillen tussen originele specialiteiten en generische specialiteiten, met bijzondere aandacht voor de hulpstoffen. De conclusie i.v.m. de hulpstoffen is dat hun aanwezigheid zelden een rol speelt bij de keuze van een geneesmiddel en dat, als dit toch het geval is, dit evengoed geldt voor originele als voor generische specialiteiten.

De nieuwe regelgeving omtrent geneesmiddelen voorgeschreven op stofnaam (vanaf 1 april 2012) en omtrent specialiteiten op basis van antibiotica of antimycotica (vanaf 1 mei 2012) houdt in dat deze geneesmiddelen slechts terugbetaald worden als de apotheker een van de specialiteiten aflevert die door het RIZIV als “goedkoopste” zijn aangeduid, tenzij de arts een door het RIZIV aanvaarde uitzondering op het voorschrift vermeldt. Meer uitleg op de website van het RIZIV via <http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/drugs/index.htm> in de rubriek “Actualiteit” (bericht van 19/03/12). Op de website van het B.C.F.I. zullen de “goedkoopste” geneesmiddelen o.a. terug te vinden zijn in de prijsvergelijkingstabellen (aangeduid door een groene achtergrond; de prijsvergelijkingstabellen zijn bereikbaar door aanklikken van het euroteken naast elke verpakking). De aanduiding van de “goedkoopste” geneesmiddelen wordt van het RIZIV overgenomen en is gebaseerd op de buitenbedrijfprijs en niet op de publieksprijs. Later zal hierover nog uitvoeriger bericht worden.

In dit artikel wensen we aandacht te besteden aan factoren die een rol kunnen spelen

bij de keuze wanneer er, zoals voor vele actieve bestanddelen, meerdere specialiteiten met dezelfde sterkte en dezelfde farmaceutische vorm bestaan; het kan daarbij gaan om originele specialiteiten en/of generische specialiteiten.

De eisen bij de registratie van originele specialiteiten en generische specialiteiten

– Voor alle specialiteiten gelden voor de productie dezelfde kwaliteitseisen. De producent moet een analytisch dossier indienen, met bespreking van o.a. het productieproces en de controle van de kwaliteit van het geneesmiddel (o.a. stabiliteit, zuiverheid). De fabrikant mag enkel geneesmiddelen produceren indien hij over een GMP (*Good Manufacturing Practice*)-certificaat beschikt.

– Originele specialiteiten wordt geregistreerd op basis van een volledig registratiedossier, met inbegrip van de resultaten van *klinische studies* over doeltreffendheid en veiligheid. Een generiek kan, na verlopen van het patent van de originele specialiteit, op de markt gebracht worden zonder dat de klinische studies moeten worden herhaald. Dit

kan enkel op voorwaarde dat beide geneesmiddelen "essentieel gelijkwaardig" zijn. Essentieel gelijkwaardige geneesmiddelen hebben dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan actief bestanddeel of actieve bestanddelen, dezelfde farmaceutische vorm en hun **bio-equivalentie** met een referentieproduct werd aangetoond (het referentieproduct is de originele specialiteit ten opzichte waarvan de generiek zich positioneert). Bio-equivalentie betekent dat de mate en snelheid waarmee het geneesmiddel in zijn actieve vorm in het bloed terechtkomt na toediening van dezelfde dosis, vergelijkbaar zijn. Aantonen van de bio-equivalentie gebeurt op basis van plasmaconcentratietijdsprofielen waarin de mate en snelheid van resorptie van het test- en het referentiegeneesmiddel vergeleken worden bij een aantal gezonde proefpersonen. Wanneer twee geneesmiddelen bio-equivalent zijn, m.a.w. wanneer hun plasmaconcentratie-tijdsprofiel gelijkwaardig is, zijn ze in principe therapeutisch equivalent en kan men aannemen dat de doeltreffendheid en veiligheid identiek zijn. Voor details over hoe bio-equivalentie wordt nagegaan verwijzen we naar de Folia van februari 2010.

- Vergunninghouders van zowel generische specialiteiten als van originele specialiteiten moeten beschikken over een *geneesmiddelenbewakingssysteem* dat hun toelaat ongewenste effecten van geneesmiddelen te verzamelen en te beoordelen, en maatregelen te nemen om de risico's te beperken.

De verschillen tussen generische specialiteiten en originele specialiteiten

- Generieken zijn in principe *goedkoper* dan originele specialiteiten. Inderdaad, op het ogenblik van de aanvaarding tot terugbe-

taling moet een generisch geneesmiddel minstens 30% goedkoper zijn dan het referentieproduct. De prijzen kunnen wel in de loop van de tijd wijzigen, en het is daarom mogelijk dat de originele specialiteit even goedkoop is als, of zelfs goedkoper dan de generiek.

- De generiek kan verschillen van de originele specialiteit qua *kleur, vorm, geur, smaak, grootte van de farmaceutische vorm* en qua *verpakking*.

- Actieve bestanddelen kunnen voorkomen onder verschillende zoutvormen, bv. natriumdiclofenac en kaliumdiclofenac. Over het algemeen zijn de oplosbaarheid, de stabiliteit en de toxiciteit van de verschillende zouten van eenzelfde actief bestanddeel gelijkaardig. Generieken kunnen een andere zoutvorm hebben dan het referentieproduct, maar dit stelt geen probleem voor onderlinge substitutie gezien hun bio-equivalentie werd aangetoond.

- Er wordt in discussies over generieken vaak de nadruk gelegd op het feit dat de *hulpstoffen* in de generische specialiteit kunnen verschillen van deze in de originele specialiteit. Zijn deze verschillen belangrijk ?

De hulpstoffen in specialiteiten

De aanwezigheid van hulpstoffen wordt vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP, de vroegere wetenschappelijke bijsluiters). Vermelding van de hoeveelheid van de hulpstoffen is niet verplicht, wat problematisch kan zijn. Hulpstoffen waarvan bekend is dat ze problemen kunnen stellen, worden aangeduid met de term "hulpstoffen met erkende werking". Dergelijke hulpstoffen kan men even goed aantreffen in originele als in generische specialiteiten.

- Bij de meeste patiënten stelt de aanwezigheid van hulpstoffen geen probleem, en is het niet nodig deze na te gaan bij voorschrijven of afleveren.
- Bij sommige patiënten kunnen bepaalde hulpstoffen wel problemen stellen, maar het is moeilijk in te schatten hoe frequent of ernstig deze problemen zijn: de gegevens daarover zijn vooral gebaseerd op casuïstiek. Daarenboven is bij het optreden van allergische reacties of andere ongewenste effecten na inname van een geneesmiddel, slechts zelden bekend of het actieve bestanddeel dan wel een of andere hulpstof de oorzaak was.
- De “hulpstoffen met erkende werking” (met de toedieningsweg en de drempelwaarde vanaf dewelke effecten mogelijk zijn, en met uitleg over de risicogroepen) zijn gedefinieerd in het richtsnoer van de Europese Commissie “Excipients in the label and package leaflet of medicinal product for human use” (juli 2003, te raadplegen via http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/productinfo/3bc7a_200307en.pdf).
 - Hulpstoffen die *IgE-gemedieerde allergische reacties* kunnen uitlokken, zoals bepaalde kleurstoffen (vooral de azokleurstoffen zoals tartrazine), kunnen reeds problemen geven bij zeer kleine hoeveelheden. Voor de zeldzame patiënten met antecedenten van allergie op deze middelen dient de aanwezigheid van dergelijke allergiserende hulpstoffen nagegaan te worden. Men schat dat ongeveer 2 tot 3% van de patiënten met overgevoeligheid aan acetylsalicylzuur, ook overgevoelig zijn aan tartrazine, en waarschijnlijk geldt dit ook voor de andere azokleurstoffen.
 - Voor *lactose* neemt men aan dat de kleine hoeveelheden aanwezig in geneesmiddelen, geen problemen stellen bij de meeste lactose-intolerante personen. Bij personen met uitgesproken lactose-intolerantie kan dit problemen geven.
 - De hoeveelheid natrium varieert sterk van specialiteit tot specialiteit, en is vooral substantieel bij bruispreparaten. Een voorbeeld: volgens de SKP's bevatten Perdolan® 500 mg bruis-tabletten per tablet 144 mg natrium (overeenkomend met 366 mg natriumchloride), en Dafalgan® 500 mg bruis-tabletten per tablet 412,4 mg natrium (overeenkomend met 1 g natriumchloride). Bij patiënten op streng zoutarm dieet moet hier rekening mee gehouden worden.
 - De hoeveelheid suiker (o.a. glucose, fructose, sucrose) stelt voor de meeste preparaten geen probleem, tenzij voor siropen. Bij diabetici is het soms nuttig hiermee rekening te houden.

Overschakelen van de ene specialiteit naar de andere

In vroegere artikels hebben wij er reeds op gewezen dat overschakelen (van een originele specialiteit naar een generische specialiteit of omgekeerd, tussen generieken onderling of tussen originele specialiteiten onderling) bijna nooit problemen geeft.

- Zomaar overschakelen gebeurt beter niet voor geneesmiddelen met een nauwe therapeutische-toxische marge. Als men toch overschakelt, dient dit voorzichtig te gebeuren en moet de patiënt van nabij worden gevolgd om eventuele problemen tijdig te herkennen [zie Folia februari 2006 en februari 2010].

- Bij overschakelen kan de voorkeur van de patiënt een rol spelen in de keuze. Factoren zoals bv. geur en smaak, of grootte van de tabletten, kunnen van belang zijn voor de patiënt, en zo uiteindelijk de therapietrouw beïnvloeden.
- Vooral bij oudere patiënten en bij patiënten onder polymedicatie kan verwarring tussen verschillende specialiteiten met hetzelfde actief bestanddeel optreden en zal men bij chronische

medicatie best zoveel mogelijk dezelfde specialiteit laten verder nemen. Het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking ontvangt soms meldingen van ongewenste effecten doordat de patiënt eenzelfde actief bestanddeel neemt onder verschillende benamingen. Dit verhoogt vanzelfsprekend het risico van ongewenste effecten: duidelijke communicatie naar de patiënt toe is dan ook belangrijk.

Goed om te weten

HET FRANSE GENEESMIDDELENAGENTSCHAP CONTRA-INDICEERT GEBRUIK VAN METOCLOPRAMIDE TOT DE LEEFTIJD VAN 18 JAAR

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 16/02/12]

Het Franse Geneesmiddelenagentschap (*Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé* of AFSSAPS) contra-indiceert het gebruik van metoclopramide (in België: Primperan® en andere specialiteitsnamen) bij kinderen en adolescenten tot de leeftijd van 18 jaar. Het gebruik bij volwassenen blijft toegestaan, maar de waarschuwingen in verband met de ongewenste effecten (o.a. tardieve dyskinesie bij langdurige behandeling, ernstige bradycardie bij intraveneuze toediening) in de bijsluiters worden versterkt.

De contra-indicatie volgt op een herevaluatie van de risico-batenverhouding van metoclopramide bij kinderen en adolescenten door de Franse autoriteiten: in deze leef-

tijdsgroepen is de evidentie rond de doeltreffendheid bij nausea en braken zwak, en zijn de ongewenste effecten, vooral extrapiramidale effecten, frequent.

Meer informatie over de beslissing van het AFSSAPS via www.afssaps.fr (bericht van 08/02/12).

Ondertussen werd ook op Europees niveau een herevaluatie van de risico-batenverhouding van metoclopramide gestart, niet alleen bij kinderen en adolescenten, maar ook bij de volwassenen, met bijzondere aandacht voor ouderen die extra gevoelig zijn voor de extrapiramidale en cardiovasculaire ongewenste effecten. Een advies wordt verwacht in mei 2012.