

# Generisk substitution i Sverige



Cecilia Ulleryd

Apotekare

Verksledningen

Läkemedelsverket (LV)

# Generisk substitution - utbytbart

- Sedan oktober 2002
  - lag om läkemedelsförmåner (SFS 2002:160)
  - förordning om läkemedelsförmåner (SFS 2002:687)
- LV beslutar om vilka läkemedel som är utbytbara
- Besluten inkluderar
  - originalläkemedel
  - generika
  - parallellimporterade läkemedel
- Inga beslut tas om grupper av substanser. LV gör enskild prövning för varje substans/produkt.

## Generisk substitution - utbytbart

- Lista över utbytbart läkemedel finns tillgänglig på Internet, se [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
- LV uppdaterar listan över utbytbart läkemedel ca 6 ggr/år
- LV:s beslut om utbytbart kan överklagas till domstol

# Utbytbarhet

- Ca 3000 läkemedel finns upptagna på listan över utbytbara läkemedel
- Farmaceut på apoteket byter till billigaste likvärdiga läkemedlet med undantag av:
  - om patienten av personliga skäl betalar mellanskillnaden
  - om förskrivaren motsatt sig byte genom att på receptet markera "Får ej bytas ut" (t.ex. på grund av överkänslighet mot tillsätsämnen eller risk för försämrad compliance)
- Av recept utfärdade med läkemedel som är utbytbara
  - 5 % av patienterna väljer att betala mellanskillnaden
  - 3 % av förskrivarna motsätter sig byte

## Utbytbarhet - juridiskt kriterium:

- För att ett läkemedel ska kunna tas med på listan över utbytbara läkemedel måste det ingå i läkemedelsförmånen (vara subventionerat)
  - De flesta OTC-läkemedel, sjukhuspreparat och läkemedel som inte marknadsförs finns därför inte med på listan

## Medicinska kriterier:

- **Samma aktiva beståndsdel(ar)**
  - i vissa fall kan olika salter accepteras
- **Samma läkemedelsform**
  - undantag gäller t.ex. för kapslar och tabletter om de har en snabb upplösning i mag-tarmkanalen
- **Samma styrka**
- **I övrigt medicinskt likvärdiga**

# Medicinska kriterier:

## I övrigt medicinskt likvärdiga

Krav för utbytbarhet

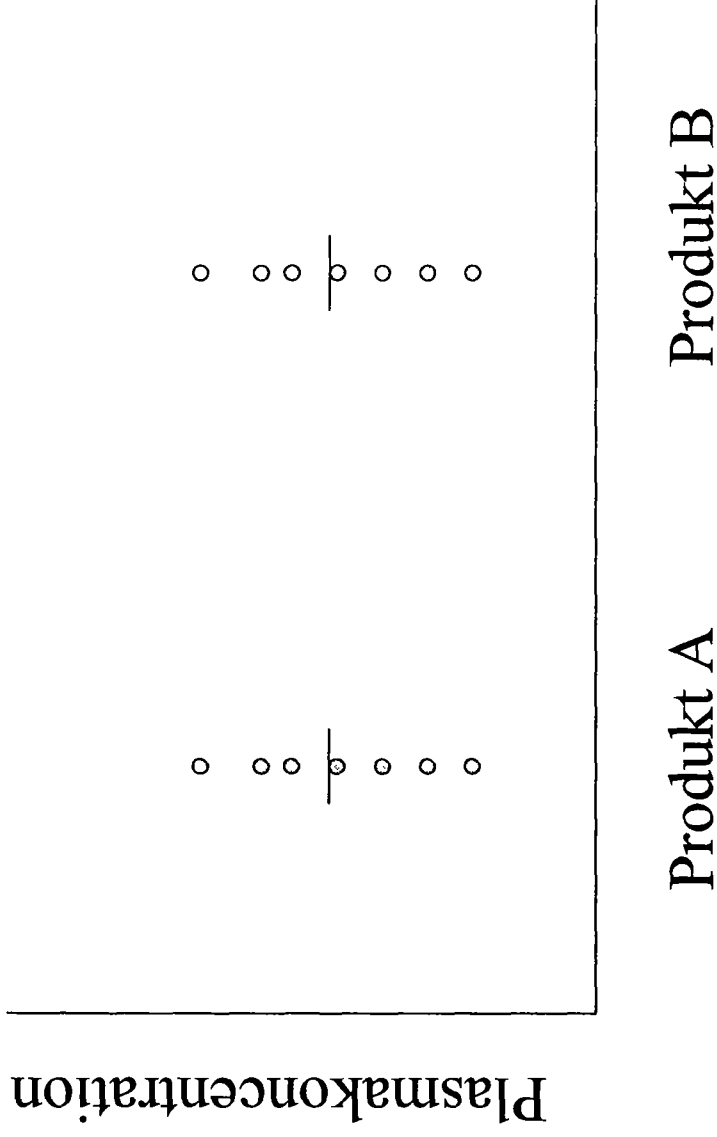
- Bioekivalens - innebär farmakologiskt sett att motsvarande medelvärdet för originalpreparat och generika ses på gruppnivå.

Kan vara hinder mot utbytbarhet:

- Barnläkemedel (smak)
- Större skillnader i hantering t.ex. inhalationspreparat
- Depåberedningar
- Snävt terapeutiskt intervall

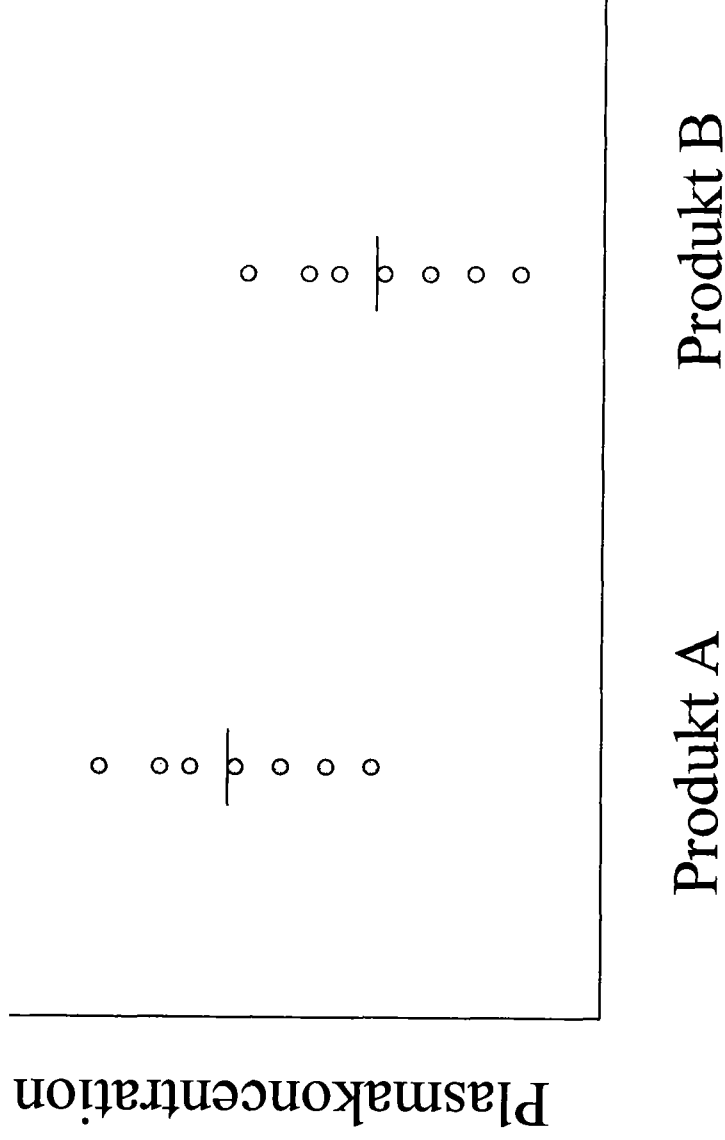
# Bioekvivalenta produkter

## Samma medelvärde





# Ej bioekvivalenta produkter

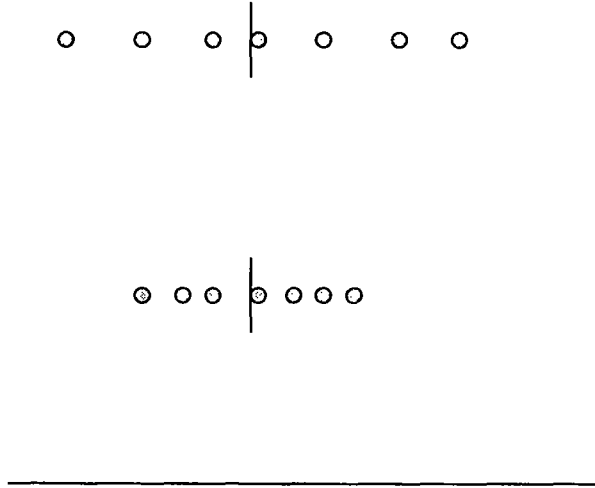


# Bioekvivalenta produkter

Skillnader på individnivå kan förekomma.

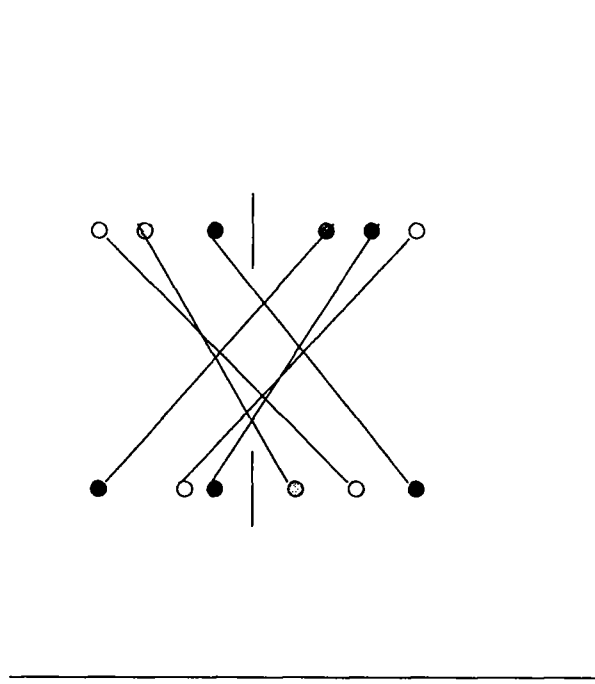
Svårt att upptäcka i studier.

Plasmakoncentration



Produkt A   Produkt B

Plasmakoncentration



Produkt A   Produkt B

# Utbytbarhet

## - epilepsiläkemedlet gabapentin

- Även om bioekvivalens har visats mellan generika och originalläkemedel så utesluter det inte skillnader på individnivå.
- För läkemedel med smalt terapeutiskt intervall (t.ex. gabapentin) kan det inte uteslutas att små skillnader i plasmakoncentrationer kan ge kliniskt relevanta skillnader.
- Vid epilepsi är upprätthållandet av anfallsfrihet av avgörande betydelse såväl socialt som medicinskt.

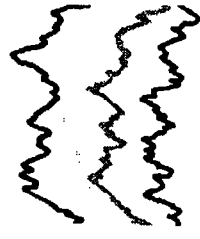
# Utbytbarhet

## - epilepsiläkemedlet gabapentin

- Byte mellan produkterna bedöms medföra risk för en instabil anfallssituation.
- Risken är liten.
- Bedömningen sker utifrån försiktighetsprincipen.
- Bedömningen grundas på indikationen epilepsi. För övriga indikationer bedöms att utbyte på apotek skulle kunna ske. Det svenska utbytessystemet ger dock inte utrymme för särskillnad mellan indikationer.
- Vid nyinsättning är förutsättningen för en lyckad terapi desamma för originalläkemedel som för generika.

# Utbytbarhet - epilepsiläkemedel

- Sammanfattningsvis har bedömningen av icke-utbytbarhet för gabapentin grundats på kombinationen av att substansen har ett smalt terapeutiskt intervall och indikationen epilepsi
- Motsvarande bedömning har även gjorts för:
  - lamotrigin
  - karbamazepin
  - fenytoin
  - valproat



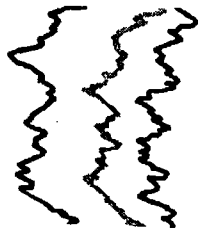
---

**Farmakokinetiske betæneligheder  
ved præparatskift i  
epilepsibehandling**

**Peter Wolf, Epilepsihospitalet i Dianalund &  
Rigshospitalet**

**Høring på Christiansborg**

**21. marts 2006**



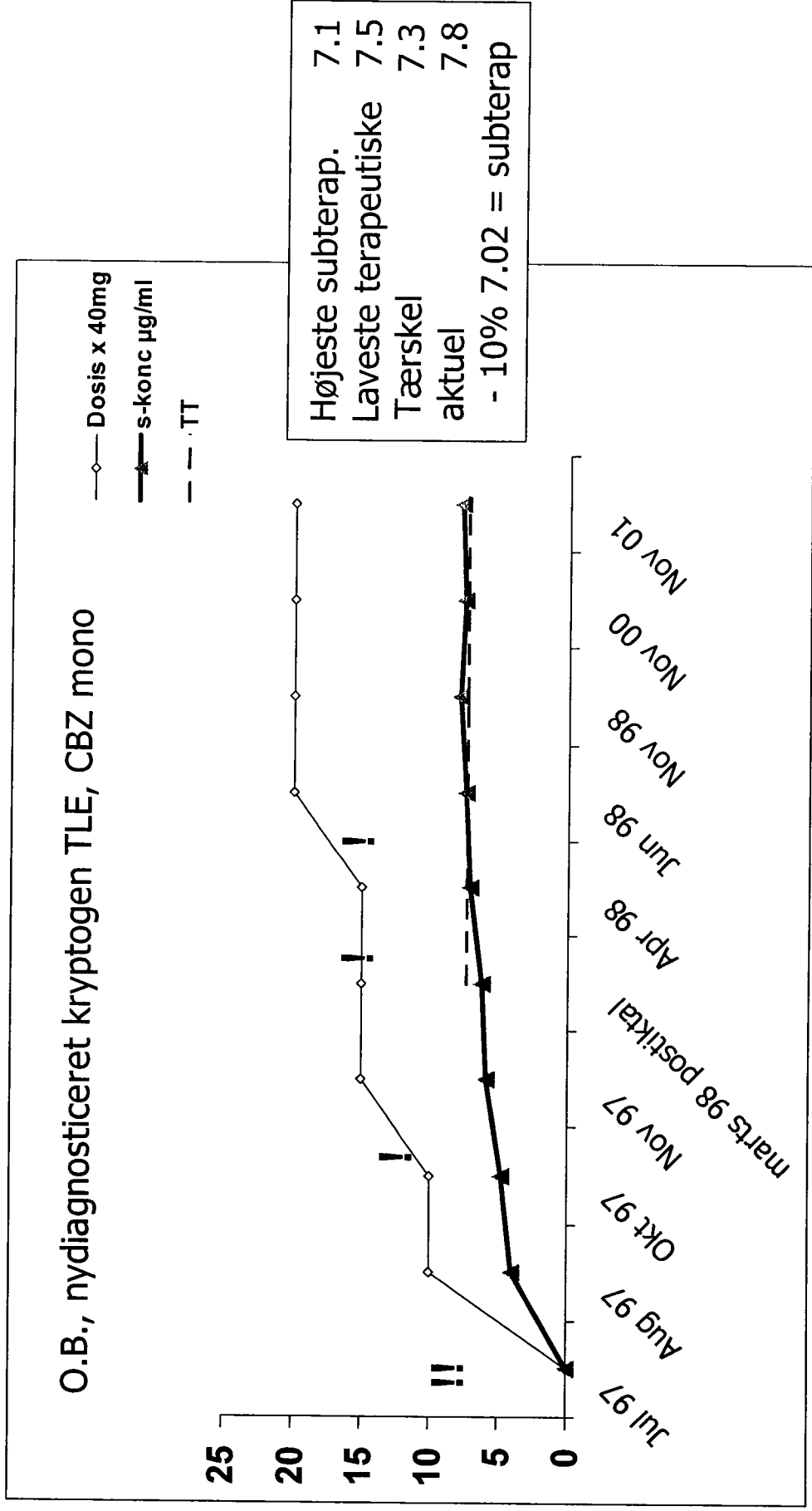
## Hvad er det specielle ved epilepsi?

---

- Epilepsibehandling drejer sig om, at patienten ikke får flere anfald (ca. 2/3 af alle patienter)
  - Terapiens succes kan derved bestemmes klarere end ved de fleste andre sygdomme
  - Epilepsibehandlingen karakteriseres ved en terapeutisk tærskel: medicinens dosis og koncentration i kroppen skal ligge over tærskelen for at patienter er anfaldsfri
  - Tærskelen er det sted, hvor kvantitet slår om i kvalitet
-

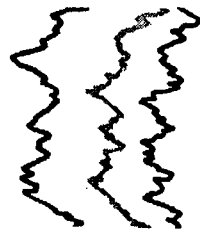


# Den terapeutiske tærskel er individuel



I en del tilfælde skal der ikke meget til, at den underskrides

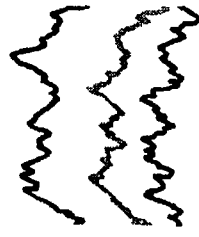




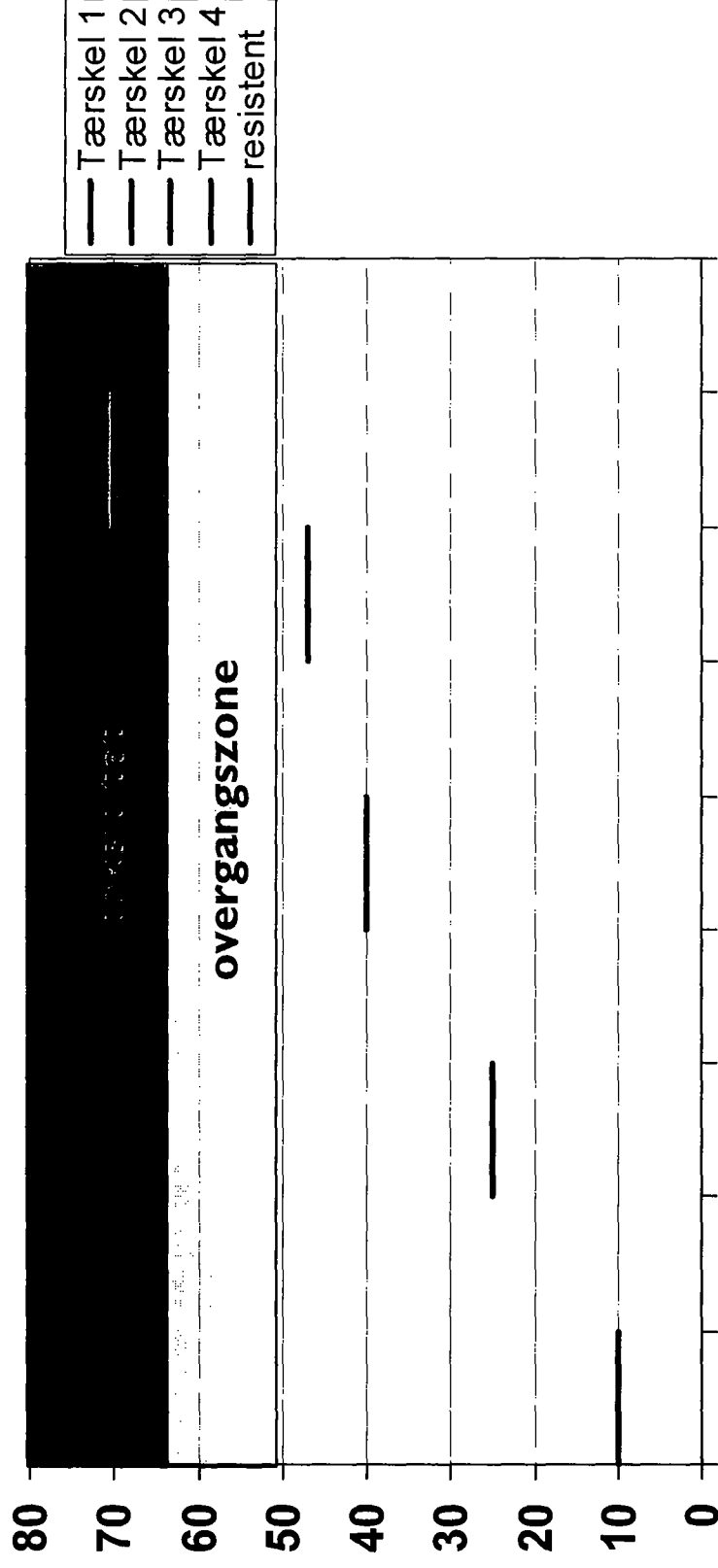
# Nogle nøglebegreb

---

- Farmakodynamik: hvad medicinen gør ved kroppen efter det er blevet indtaget (terapeutisk virkning, bivirkninger)
- Farmakokinetik: hvad kroppen gør ved medicinen efter det er blevet indtaget
  - Absorption: optagelse i kroppen
  - Distribution: fordeling i kroppen
  - Metabolisme: nedbrydning af medicin
  - Elimination: udskillelse
- Biotilgængelighed og bioækvivalens referer til absorptionen



# Nemme og vanskelige behandlinger



## Antiepileptikum X



# Præparatskift

---

- Ny lovgivning om tilskudsregler, i kraft siden 1. april 2005, kan føre til hyppige skift mellem ”synonyme” præparater
- Synonyme præparater indeholder den samme „generiske“ substans, dvs det samme lægemiddel som virksom substans
- Der kan være forskel hvad angår præparaternes “galenik” (= tilberedelse, fx ang tillægsstoffer, opløsning, retardering)
- Godkendte præparater skal være bioækvivalent



# Bioækvivalens

---

- Biotilgængelighed og bioækvivalens drejer sig ikke om stofmængden i tabletterne,
- men udelukkende om absorptions-forholdene, dvs om hvor meget af stoffet optages og genfindes i blodet og hvornår.
- Absorptionsforholdene kan aldrig være 100% identiske, selv ikke med samme præparat, derfor er der defineret en „bioækvivalensramme“, der angiver, hvor store svingninger er tilladt.



# Påvisning af bioækvivalens

---

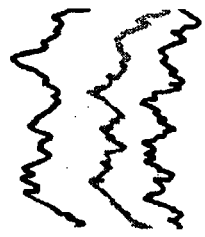
- En gruppe af raske frivillige får en lige dosis af hver af de synonyme præparater, der sammenlignes.
- Bioækvivalens antages, hvis målingerne ligger indenfor en fastlagt ækvivalensramme.
- Generelt bruges en ramme på 80 – 125%, men for epilepsimedicin er den blevet indskrænket til 90 – 110%, da mange antiepileptika har en snæver ”terapeutisk indeks”, dvs den terapeutiske tærskel ofte ikke ligger ret langt under det niveau, der giver bivirkninger

# Målene for bioækvivalens ved test

---

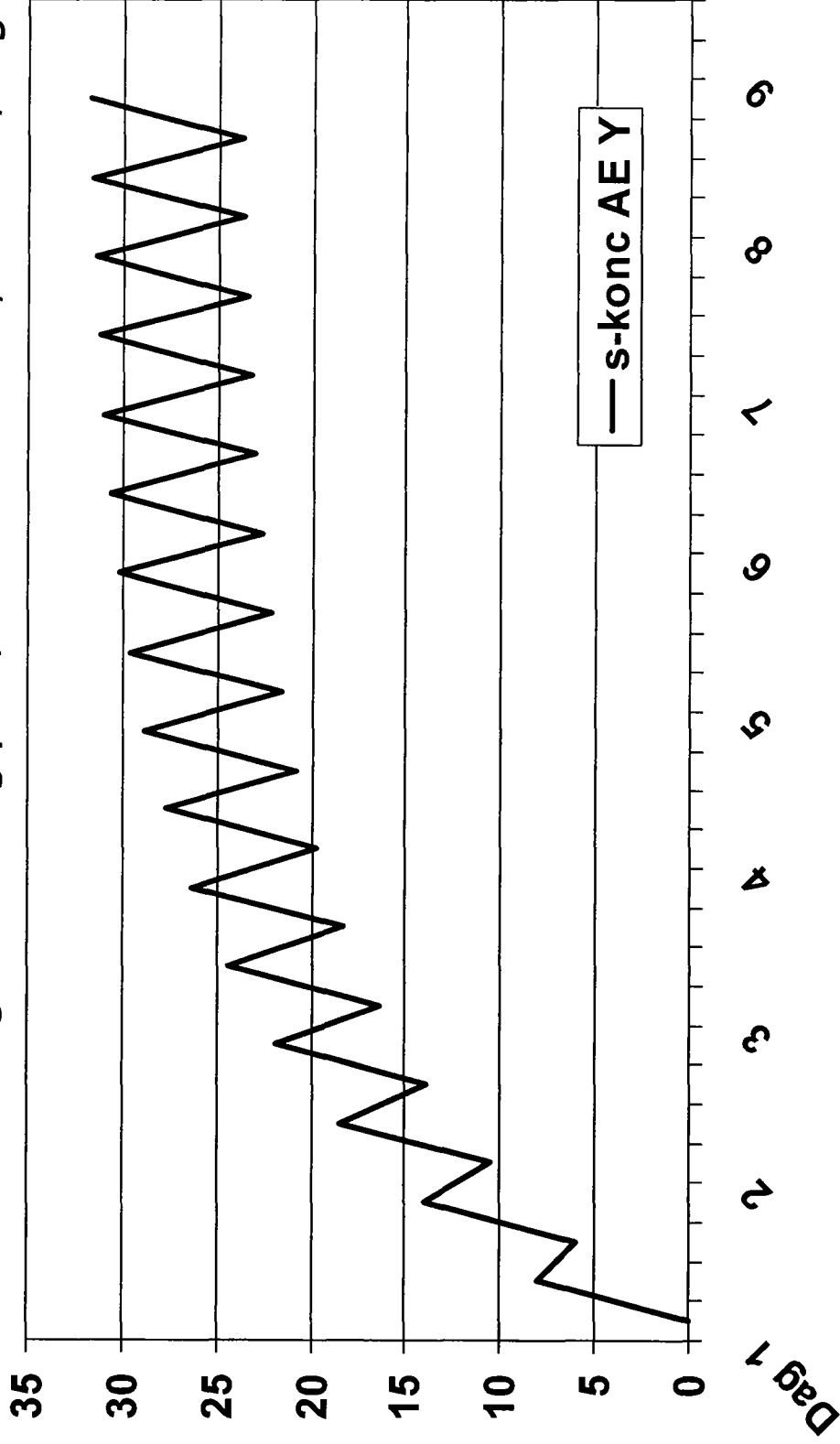


- $C_{\max}$ : den højeste blodkoncentration, som opnås
- $t_{\max}$ : tiden, hvornår den højeste koncentration indtræffer (specielt retard-formuleringer)
- AUC (area under curve, fladen under kurven): mål for hele den optagne mængde af medicinen



# Behandling: kumulation og steady state

AE Y, dosis n giver måling på 8, halvliv ca. 25 h, 2 doser/dag



I steady state findes svingninger i døgnforløbet



# Kumulation og steady state

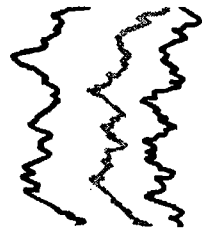
---

- Kumulation sker både når en behandling indledes og når en dosis forandres (fx efter et præparatskift, hvis der er absorptionsforskel)
- Hvor lang tid kumulationen varer, afhænger af medicinens halvliv (= tiden inden det halve af den opnåede blodkoncentration er elimineret)
- Halvliv er en af selve medicinens egenskaber, men kan påvirkes fx af anden medicin eller patientens stofskifte
- Tommelfingerregel: steady state nås efter ca. 5 halvliv

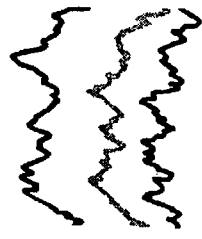


# Hovedmålene for bioækvivalens under behandling

---



- $C_{\max}$ : den højeste blodkoncentration i døgnet.
- $t_{\max}$ : tiden, hvornår den højeste koncentration indtræffer.
- $C_{\min}$ : den mindste koncentration i døgnet (som regel identisk med medicinfaste morgennemåling medmindre hele døgndosis indtages på en gang om aften).
- $C_{\max/\min}$ : mål for stabilitet



## Lægemiddelstyrelsen 2. sept. 05

---

”Vores holdning skal ses i lyset af, at det ved at nedsætte bioækvivalensrammen for substitution til 90 - 110% opnås, at de maksimale udsving i blodets gennemsnitlige koncentration af det aktive stof, som alene skyldes forskelle i indhold mellem forskellige produkter, ikke vil overstige +/- 10%.”

Holder det udsagn?



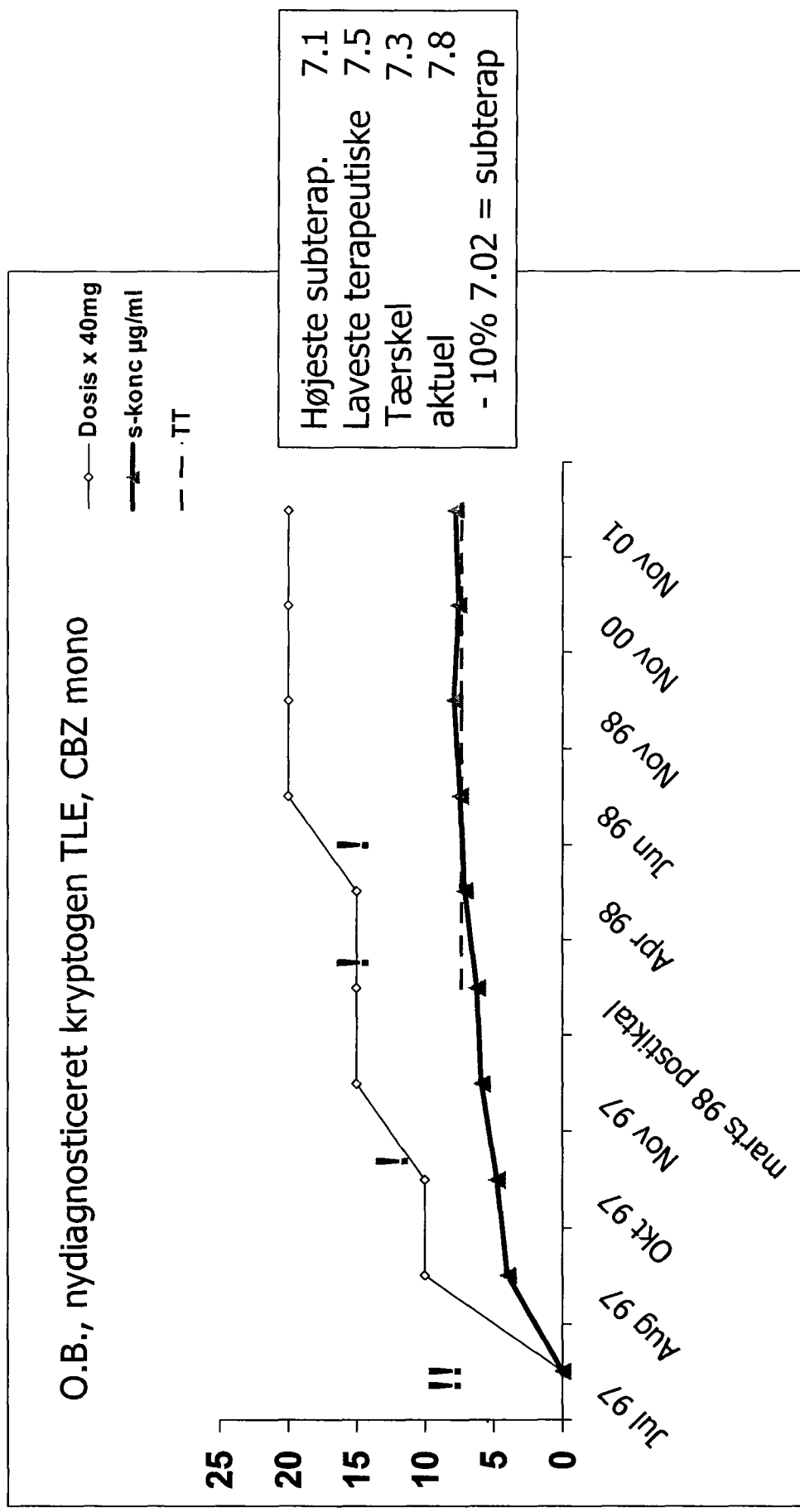
## 3 Betæneligheder

---

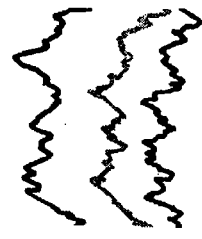
- At en gruppe raske frivillige efter en enkeltdosis ligger indenfor bioækvivalensrammen, udelukker ikke, at enkelte patienter under behandling kommer til at ligge udenfor pga af individuelle absorptionsfaktorer. Vi har ingen mulighed, at identificere disse tilfælde på forhånd
- Hvor der skiftes mellem mange synonyme præparater, kan der forkomme skift mellem et præparat med en individuel plus-afvigelse og et med en minus-afvigelse, som sammenlagt overskrider de tilladte 10%
- I enkelte tilfælde kan en forskel på 10% være for meget



# Den terapeutiske tærskel er individuel



I en del tilfælde skal der ikke meget til, at den underskrides



## Om hvilke antiepileptika drejer det sig?

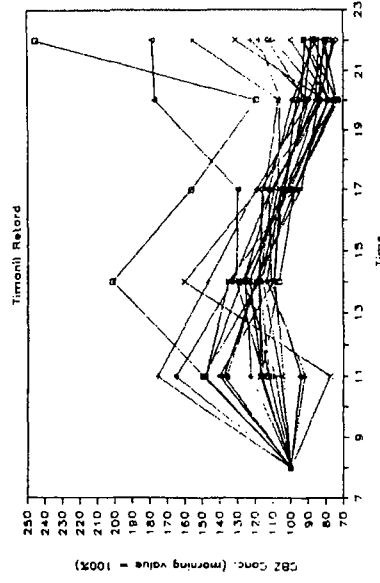
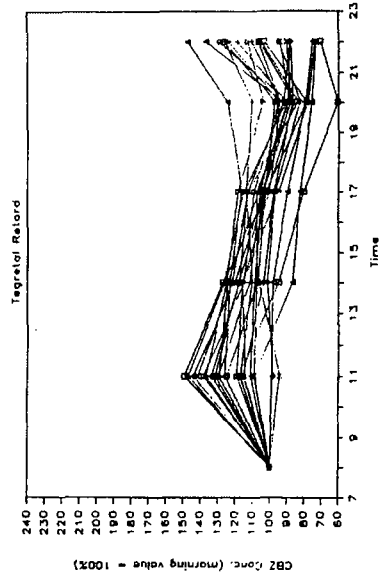
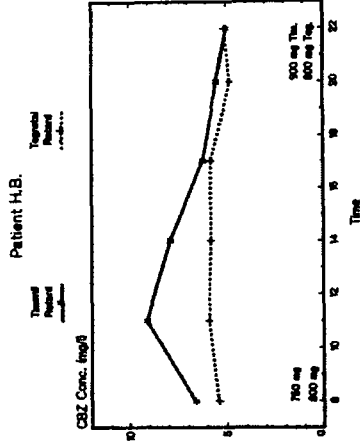
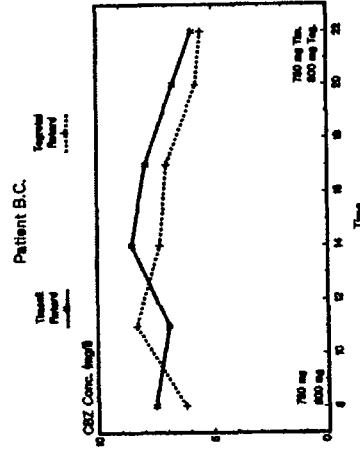
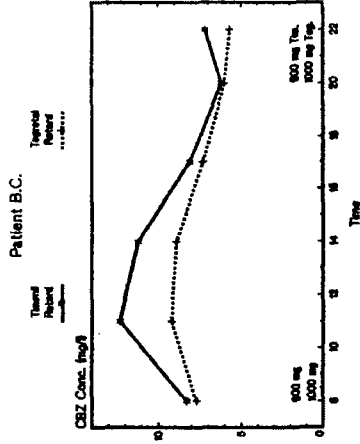
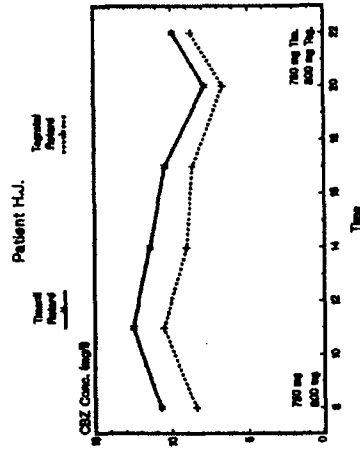
---

- Carbamazepin (Tegretol, Trimonil, Karbamazepin DAK)
- Valproat (Deprakine, Delepsine, Orfiril)
- Oxcarbazepin (Trileptal og Apydan: ikke substituerbar pga galeniske forskelle)
- Gabapentin (Gabapentin IA Farma, DuraScan, PCD, Pfizer, Pliva, UNP; Neuril): Sverige
- Lamotrigin (Lamictal, Lamotrigin Actavis, Copyfarm, Hexal, Ratiopharm, Stada)

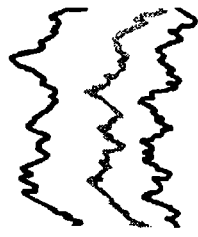


# Carbamazepin ret: Tegretol vs. Trimonil

Huber B, May Th, Rambeck B, Wolf P: Vergleich der Blutspiegel-Tagesprofile unter zwei Carbamazepin-Retard-Präparaten. In: E.-J. Speckmann (Hrsg.): Epilepsie 86. Einhorn, Reinbek 1987, 215 - 219



Forskellig "følsomhed"

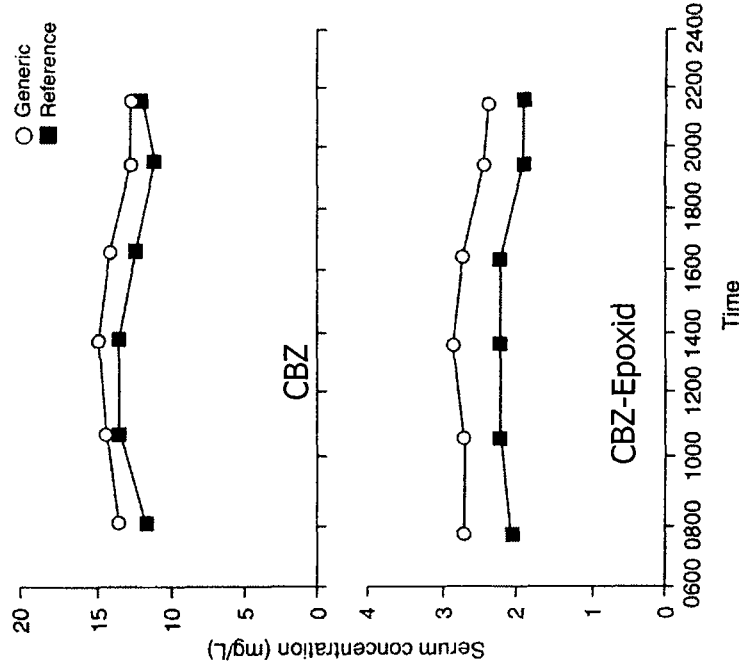


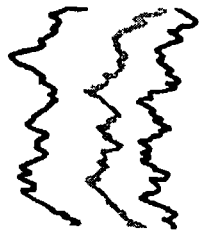
# Sammenligning Timonil ret. - Fokalepsin ret.

*Mayer Th, May TW, Altenmüller D-M, Sandmann M, Wolf P: Clinical Problems with Generic Antiepileptic Drugs. Comparison of Sustained-Release Formulations of Carbamazepine. Clin Drug Invest 18 (1999) 17-26*

14 patienter med fokal epilepsi blev sekventielt behandlet med Timonil R og Fokalepsin R; døgnprofiler. 1 afbrud pga. svær ataxi; i 8 af de resterende 13 Pat svimmelhed, kvalme, ataxi, diplopi, nystagmus.

I gruppesammenligning er bioækvivalenskrav 80-125% opfyldt.



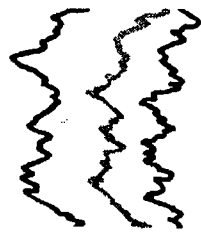


## Hvordan med Lamotrigin?

---

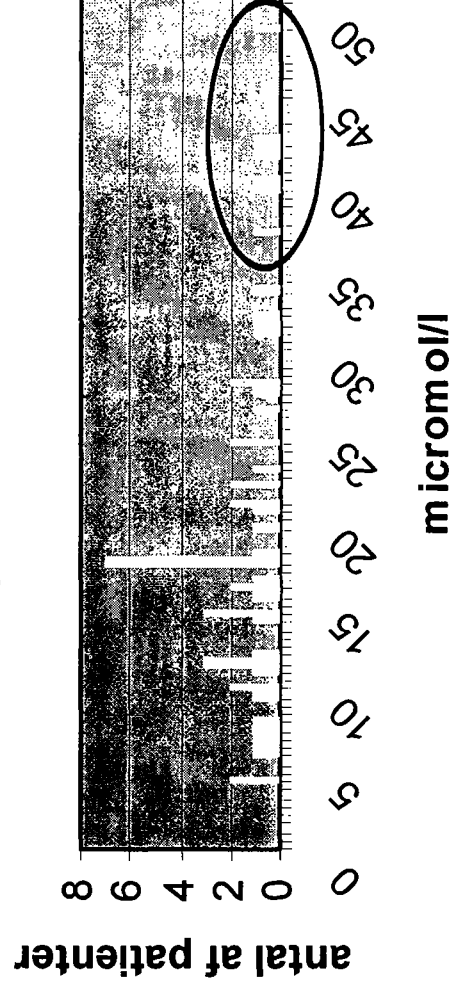
- Det store marked med mange synonyme præparater, der alle opfylder 90 - 110% kravet
- Ingen sammenlignende undersøgelser af typen Carbamazepin ret
- Lidt er kendt om terapeutiske tærskler
- Generelt et antiepileptikum med en komfortabel terapeutisk indeks
- For de fleste patienter ville præparatskift ikke volde problemer
- Men nogle tilhører gruppen ”vanskelige behandlinger”





# Terapeutiske tærskler for Lamotrigin

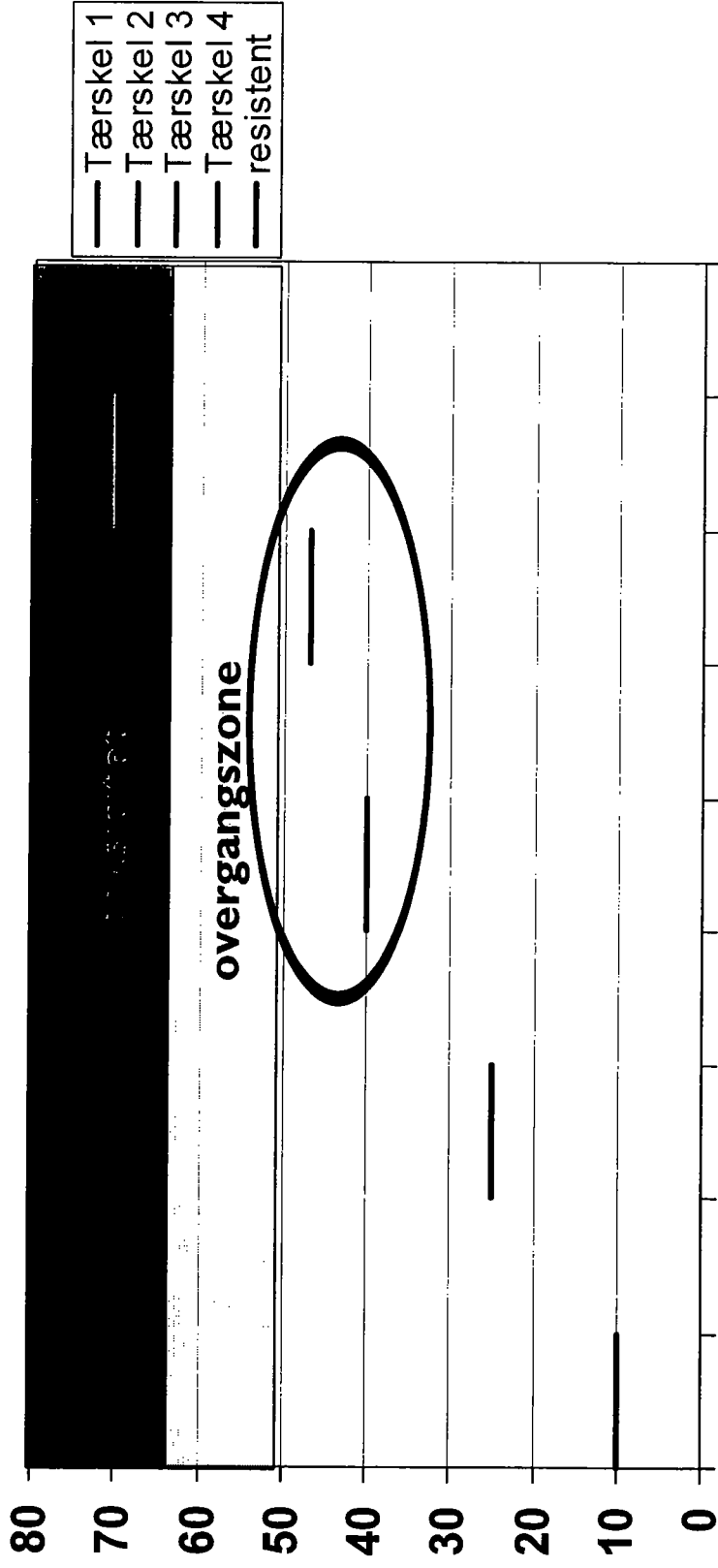
Fordeling af terapeutiske tærskler i serumkoncentration af 55 patienter i monoterapi med Lamictal



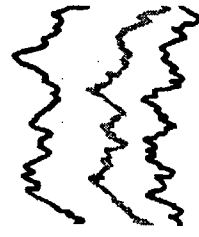
Patienterne er anfaldsfri!



# Nemme og vanskelige behandlinger



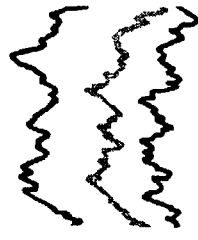
## Antiepilepticum X



## Hvordan videre med Lamotrigin?

---

- Måling af døgnprofiler ligesom for Carbamazepin
- Tilbud til patienter, der har oplevet problemer eller er angst for præparatskift og ikke har råd til den dyrere udgave
- Resultatet kan være, at vi kan berolige patienten, eller at vi finder en problematisk forskel og ansøger om forhøjet tilskud
- Gennemført i ganske få tilfælde



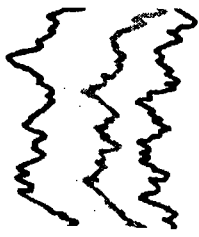
Pat, der efter skift til kopi-LTG fik ataxi,  
faldt og fik intrakraniell blødning

---

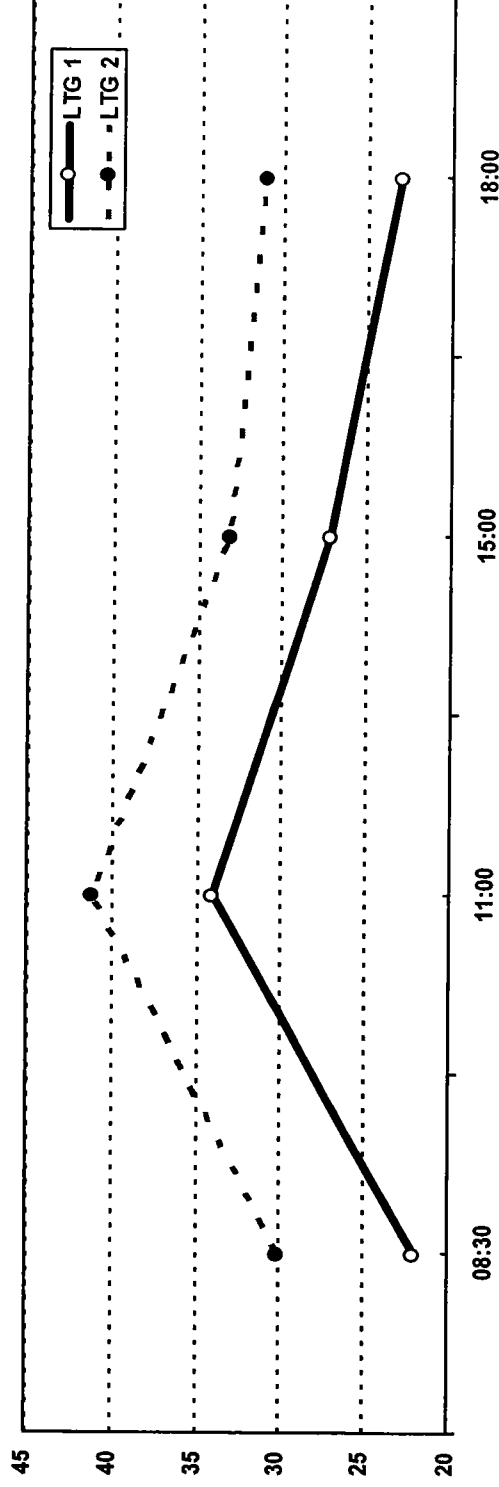
Afslag: "Ved afgørelsen har Lægemiddelstyrelsen lagt vægt på, at sandsynligheden for, at der vil opstå bivirkninger ved behandling med de øvrige synonymprodukter, når der kun har været forsøgt ét synonymt produkt er så lav, at der skal være ganske særlige grunde til at bevilge forhøjet tilskud til patienten på denne baggrund. Sådanne særlige grunde fremgår ikke af Deres ansøgning."

Men der er ingen mekanisme, hvorved skift kan udelukkes til netop dét synonyme præparat, der har voldt konkrete problemer.

---



# LTG døgnmålinger, 25-årig mand



LTG 1 = Lamictal

LTG 2 = Lamotrigin copyfarm

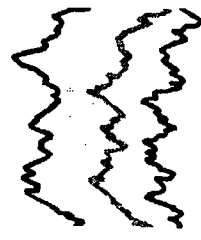
Indtagningskema: 300 + 200 mg

Mellemrum mellem målingerne: 14 dage

LTG 1: 22-34-27-23

LTG 2: 30-41-33-31

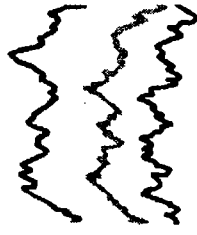
	LTG 1	LTG 2	afvigelse
$C_{max}$	34	41	+ 21%
$C_{min}$	22	30	+ 37%
$C_x$	26,5	33,75	+ 27%
$C_{max/min}$	1,55	1,37	- 12%



## Hvordan ville en intelligent og sparsom løsning se ud i det tilfælde?

---

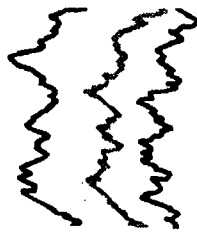
- Kopipræparatet har en højere biotilgængelighed og sågar lidt bedre stabilitet i profilen.
  - Patienten kunne behandles med netop det præparat i en 25% lavere dosis.
  - Man kunne altså opnå en dobbelt besparelse.
  - Den intelligente løsning ville være, at skifte til dette specielle kopipræparat.
  - Men den løsning er udelukket derved, at dette præparat vil ikke altid være det billigste, og andre kopipræparater vil igen have en anden biotilgængelighed.
-



# Konklusioner I

---

- Godkendt kopimedicin er et godt alternativ i epilepsibehandling
- Indskrænkning af bioækvivalensrammen til 90 - 110% har gjort det sikrere for patienterne
- Nogle patienter har alligevel et risiko for gennembrudsanfald eller alvorlige bivirkninger ved præparatskift
- Vi kan identificere risikopatienter, men ikke forudsige individuelle afvigelser af biotilgængelighed på > 10%
- At opdage dem efter komplikationen er sket, er for sent

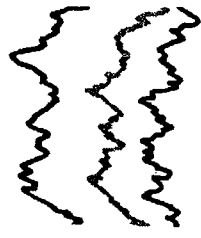


## Konklusioner II

---

- Det er et problem, at et mindretal af patienter udsættes for et ukalkulerbart risiko
  - Dette risiko er øget i tilfælde, hvor der er mange synonyme præparater, så patienten ikke kan fastholde et bestemt kopipræparat
  - Det skulle være muligt, at finde et system, hvor de besparelser for patienterne og samfundet, som kopimedicin medfører, indhentes på en lige så effektiv måde, men med hensyntagen til *alle* patienters sikkerhed, ikke kun flertallets (fx det tyske fastprissystem)
-





---

# Tak for opmærksomheden

# Medicintilskuds nævnets rådgivning om forhøjet tilskud

Mogens Laue Friis

Ledende overlæge, dr. med.  
Neurologisk afd. Sygehus Vestsjælland  
Formand for Medicintilskuds nævnet

# Interessekonflikter:

Ingen

# Hvad er forhøjet tilskud?

Forhøjet tilskud er en dispensation fra reglerne om, at sygesikringstilskud kun gives til tilskudsprisen, som er prisen på det billigste kopiprodukt.

Hvorfor er der ikke fuldt tilskud til alle lægemidler mod epilepsi?

Svar:

- *Fordi disse lægemidler er omfattet af de samme tilskudsregler som alle andre lægemidler*
- *Fordi det er sikkert at skifte til et kopipræparat – også for epilepsipatienter*

# Er det nødvendigt at skifte fra kopi til kopi?

**Nej!**

*"Men er det rimeligt, at patienterne skal tvinges igennem 34 forskellige kopier? Helt urimeligt - hvis det var sandt! Men det er det jo slet ikke. Ja, det kan faktisk slet ikke lade sig gøre, for der findes "kun" 6 slags kopier. Dem skal man da ikke skifte imellem - blot betale pris-forskellen imellem den kopi man fik sidst og den der nu måtte være billigst. Og stadig spare tusindvis af kroner - hvilket "vel ikke er så ringe endda"?"*

Overlæge

Bjarke á Rogvi-Hansen  
Rigshospitalets Epilepsiklinik

# Eksempel på patientens udgift

Lamotrigin dispergible tabletter 200 mg 98/100 stk. Priser i uge 9/10 2006. Ved 75% tilskud.

Produkt	Pris per tablet i kr.	Uden forhøjet tilskud		Med forhøjet tilskud	
		Pris per tablet i kr.	Patient udgift	Pris per tablet i kr.	Patient udgift
Original	18,90	13,80	4,75	4,75	4,75
Kopi 1	10,10	4,95	2,50	2,50	2,50
Kopi 2	8,95	3,80	2,25	2,25	2,25
Kopi 3	8,75	3,60	2,20	2,20	2,20
Kopi 4	6,85	1,70	1,70	1,70	1,70

# Eksempel på Sygesikringens udgift

Lamotrigin dispergible tabletter 200 mg 98/100 stk. Priser i uge 9/10 2006. Ved 75% tilskud.

Produkt	Pris per tablet i kr.	Uden forhøjet tilskud Sygesikrings udgift i kr.	Med forhøjet tilskud Sygesikrings udgift i kr.
Original	18,90	5,10	14,20
Kopi 1	10,10	5,10	7,60
Kopi 2	8,95	5,10	6,70
Kopi 3	8,75	5,10	6,55
Kopi 4	6,85	5,10	5,10



**Merudgift for Sygesikringen, hvis  
alle ca. 19.000 patienter får  
Lamictal® med forhøjet tilskud:**

**38-48 mio. kr. / år**

Hvorfor er det svært at få forhøjet  
tilskud til originalpræparater?

Svar:

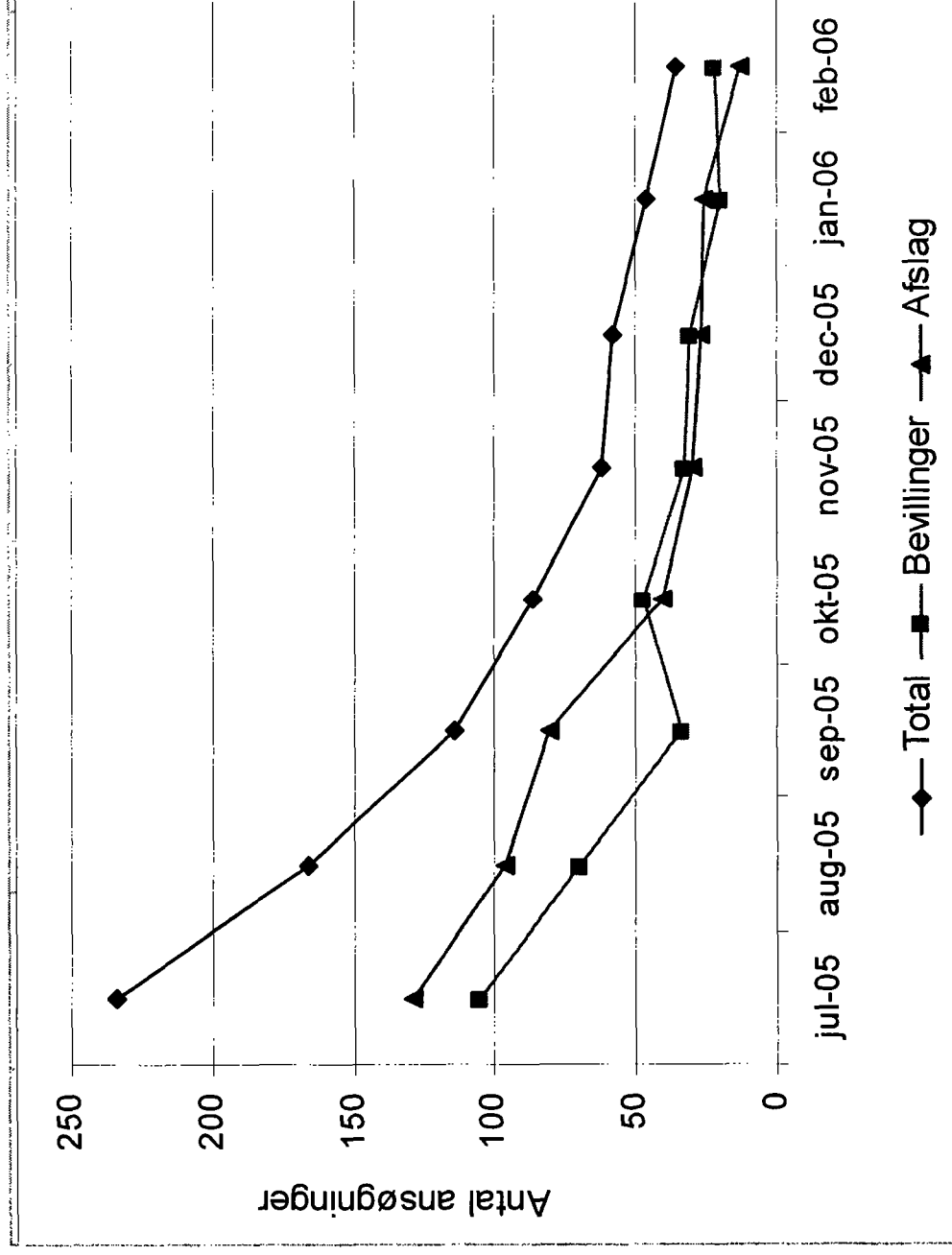
- *Kopipreparater er sikre og effektive*
- *Kopipreparater er oftest væsentligt billigere*
- *"Bivirkninger" af kopipreparater skyldes som oftest andre faktorer*

# Ansøgning om forhøjet tilskud: hvordan og hvilke oplysninger kræves?

Svar:

- Særligt ansøgningskema ([www.laeger.dk](http://www.laeger.dk))
- Information til lægerne i IRF's månedsblad
- Navne på kopipræparater patienten har brugt
- Varigheden af behandling med kopipræparater
- Bivirkninger/mindre effekt ved kopipræparater, evt. plasmakoncentrationsmålinger
- Om generne er væk igen på originalpræparatet
- Ansøgningerne vurderes individuelt i Lægemiddelstyrelsen

# Hvor mange søger om forhøjet tilskud til epilepsipræparater?



Ansøgning om

# Forhøjet tilskud

til et lægemiddel

(Dispensation fra referencepricestemmet)

1. Ansøgende læge/sygehus navn og postadresse  
2. Patientens navn og adresse



[Empty box for patient name and address]

3. Patientens CPR-nr. 16 FEB. 2006

4. Ydemr. eller sygehus + afdelingskode  
(praktiserende læger 6 cifre, sygehus 7 cifre)

5. Lægemiddelnavn og lægemiddelform  
(evt. indholdstof og administrationsvej)

LAMICTAL 4/125/

6. Dato for ikrafttrædelse  
(højst 6 måneder tilbage)

22/08/05

7. Diagnose og begrundelse for lægemiddelvalget

JUVENIL MYOKLON EPILEPSI

BEHANDLINGSKONTINUATION.

TOPIMAX + LAMICTAL

HAR JEHEN FØR ORIGINALPREPARAT

P.G.A. ET MEGET USTABILT FORLØB

7:05

8. Lægens underskrift og dato

13.02.06

Sender til:  
Lægemiddelstyrelsen  
Tilgængeligheden  
Aars Fælles Gade 1  
2300 København S

Der gives opmærksom på, at indsendte bilag ikke returneres, og at  
sædvanlige rubrikker skal udfyldes for at fremme sagsbehandling.



Ansejning om  
**Forhøjet tilskud**  
til et lægemiddel  
(Dispensation fra referencisystemet)

1. Ansejgende lægesygehus navn og postadresse

2. Patientens navn og adresse

3. Patientens CPR-nr.

4. Yderr. eller sygehus + afdelingskode  
(praktiserende læger 6 cifre, sygehus 7 cifre)

5. Lægemiddelpakningens varenr.  
*Se pkt. 6*

6. Lægemiddelnavn, lægemiddelform, styrke og pakningsstørrelse

<input type="checkbox"/> Lamictal	Dispergible tabl. 100 stk. blister	100 mg	Varenr. 394890
<input type="checkbox"/> Lamictal	Dispergible tabl. 50 stk. blister	100 mg	Varenr. 394882
<input type="checkbox"/> Lamictal	Dispergible tabl. 100 stk. blister	200 mg	Varenr. 394916
<input checked="" type="checkbox"/> Lamictal	tabl. 56 stk.	50 mg	Varenr. 411470
<input type="checkbox"/> Lamictal	tabl. 56 stk.	100 mg	Varenr. 411751
<input type="checkbox"/> Lamictal	tabl. 56 stk.	200 mg	Varenr. 031351

7. Diagnose og begrundelse

Vetreguleret epilepsi patient med diagnosen *epilepsi siden i år alderen 17 år*  
 gennem *3* md/år. Patienten er anfødtfri gennem *3* md/år. *Part. compl. m. sec. generalisering*

Det vurderes, at patienten er særlig følsom for at skifte behandling til et andet præparat indeholdende lamotrigin idet:

Det har været vanskeligt at indstille dosis hos denne patient

Patienten er i flerstofsbehandling med følgende antiepileptika: \_\_\_\_\_

Patienten er erhvervsaktiv, og har brug for sit kørekort

Patienten er gravid/ønsker graviditet

8. Lægens underskrift og dato

Sender til:  
Lægemiddelstyrelsen  
Tilbudsskema  
Axtel Hedes Gade 1  
2300 København S

Der gøres opmærksom på, at indsendte bilag ikke returneres, og at samtlige rubrikker skal indfyldes for at fremme sagsbehandling.

Ausgøbling om  
**Forhøjet tilskud**



(Disposition for referencetypeniveauet)

1. Ansøgende læge/sygehus navn og adresse  
2. Patientens navn og adresse

3. Patientens CPR-nr.  
**17 JUNI 2005**

4. Ydelse eller sygehus-tildelelseskode  
(oplysningskode for 6 cifre sygehus 7 cifre)

5. Lægemiddelpakningens varenr.  
**411322**

6. Lægemiddelnavn, lægemiddelform, styrke og pakningsstørrelse  
**Tabl. Lamictal 25 mg x 1, 56 stk.**

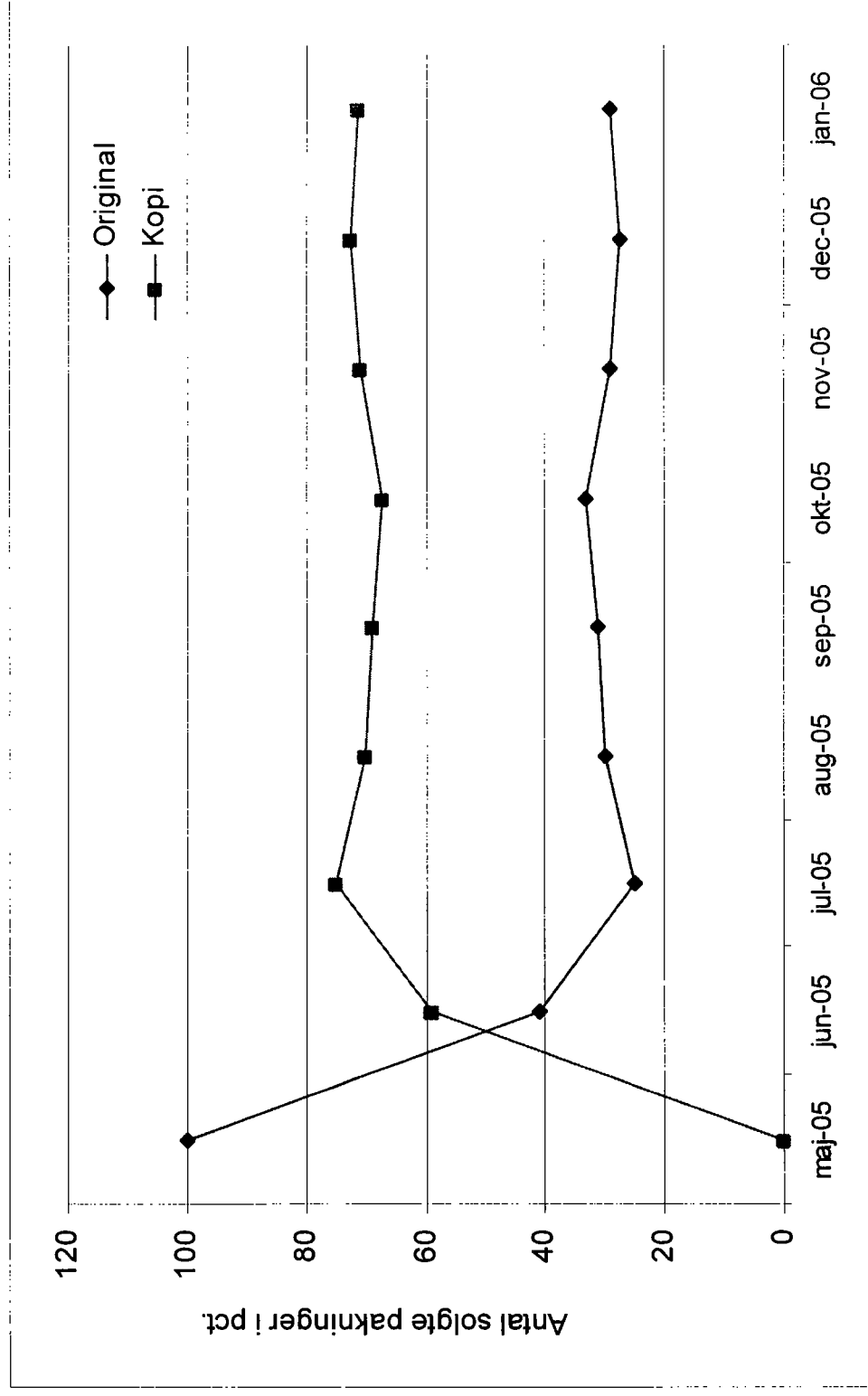
7. Diagnose og begrundelse  
**Kendt epilepsi  
Måske årsak er at patienten skal have original-  
preparat, da epilepsi-foreningen advarer  
mod kopipreparat  
Data for importation 1/6-05**

8. Lægens underskrift og dato  
**17/6-05**

Sendes til:  
Lægemiddelstyrelsen  
Artillerivej 65  
2300 København N

Der gøres opmærksom på, at indsendte bilag ikke returneres, og at samtlige rekviriter skal udfyldes for at fremme ansøgebekendtgørelsen.

# Hvor mange bruger kopipræparater af lamotrigin efter patentudløb?





# Konklusion

- Langt hovedparten af epilepsipatienter behandles uden problemer med kopipræparater (ca. 60.000 epileptikere, ca. 19.000 får lamotrigin og under 1000 ansøgninger om forhøjet tilskud)
- Det er svært at få forhøjet tilskud til originalpræparater fordi kopier er sikre, effektive og billige
- Hvis patienten er utryg ved hyppige skift mellem kopier kan vælges samme kopi hver gang
- Patienter skal have saglig information og vejledning om kopipræparater

LÆGEMIDDEL  
STYRELSEN



# Generisk substitution af epilepsimedicin Høring Christiansborg 21. marts 2006

Per Helboe

Udgivet af Lægemiddelstyrelsen  
2006



## **Generisk substitution - videnskabelig og regulatorisk baggrund**

- Hvad er generisk substitution?
- Virker medicin ens på forskellige mennesker, og virker den ens på mig?
- Hvad er kopimedicin, og er den lige så god som originalmedicin?
- Hvad er bioækvivalens, og hvorfor er det vigtigt?
- Er der særlige krav til epilepsimedicin?
- Er en tablett altid den samme?
- Afslutning





## Hvad er generisk substitution?

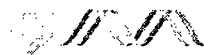
- Det er den ordning, som folketetinget har vedtaget, hvor apoteket udleverer et andet og billigere kopiprodukt, end det lægen har skrevet på recepten
- Lægemedelstyrelsen afgør - lægemiddel for lægemiddel - om der kan substitueres
- G-substitution blev indført i Danmark i 1991
- Formålet med g-substitution er at bruge lægemiddelkronerne mest fornuftigt - uden at det påvirker behandlingen





## **Virker medicin ens på forskellige mennesker, og virker den altid ens på mig?**

- Nej, forskellige mennesker optager medicin forskelligt
  - Store forskelle, helt op mod 40%'s variation
- Nej, det virker også forskelligt for den enkelte
  - Også forskelle - i den samme størrelsesorden
- Hvorfor?
  - At optage medicin i kroppen er ikke en standardproces, det afhænger af biologi og fysiologi, som tidspunkt på dagen, før eller efter et måltid, kroppens størrelse, alder etc.





## Hvad er kopimedicin, og er den lige så god som originalmedicin?

- Ja, kopimedicin indeholder det samme aktive stof som originalmedicin
- Kopimedicin skal godkendes af Lægemiddelstyrelsen
- En godkendelse kræver dokumentation for kvalitet og bioækvivalens

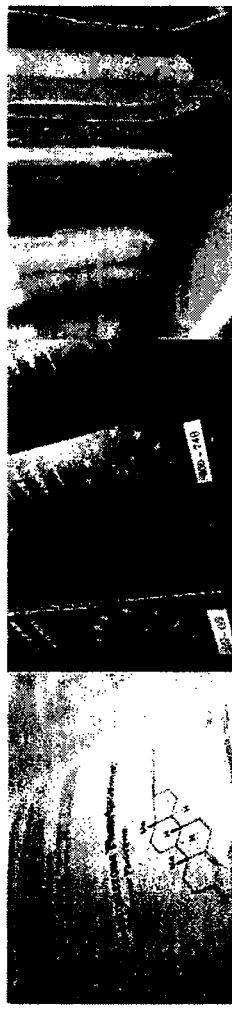




## Hvad er bioækvivalens, og hvorfor er det vigtigt?

- 2 lægemidler er bioækvivalente, når det aktive stof optages i kroppen i sammenlignelig mængde og med sammenlignelig hastighed
- Sammenligning af bioækvivalens er vigtig, fordi det viser om et lægemiddel kan erstatte et andet
- Kopimedicin og originalmedicin er bioækvivalente

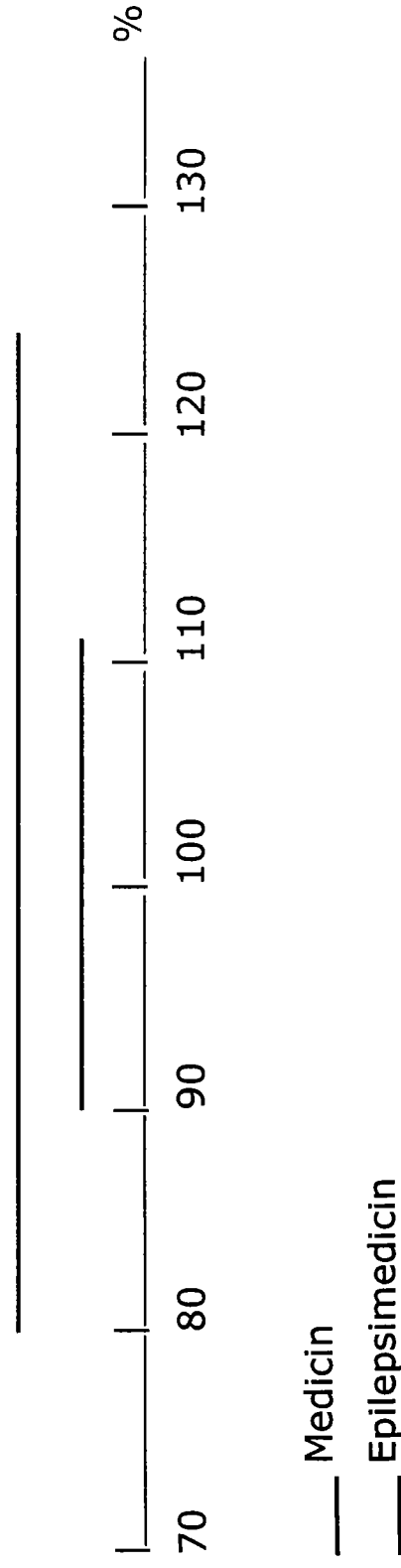




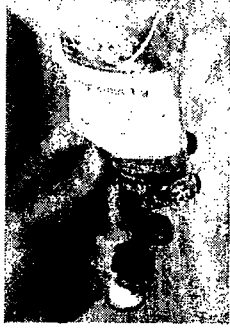
## Er der særlige krav til epilepsimedicin?

Ja, vi har skærpede krav til substitution mellem epilepsimedicin

- Normalt er den tilladte statistiske variation 80%-125%
- Skærpet for epilepsimedicin til 90%-111%







## Er en tablet altid den samme (1)?

- Virksomhederne, der producerer originalmedicin, ændrer lægemidlet over tid
  - Ændret sammensætning, ændret produktionssted, ændret produktionsmetode
  - Ny lægemiddelform (kapsler, eller smeltetabletter i stedet for tabletter)
  - Ny styrke (f.eks. en svagere styrke end det først godkendte)
- Det gør virksomheder, der producerer kopimedien, også
- Lægemiddelstyrelsen forlanger undersøgelser af bioækvivalens ved større ændringer





## Er en tablet altid den samme (2)?

- Den enkelte tablet kan variere lidt fra gang til gang, fordi omstændighederne omkring fremstillingen kan være forskellige
- Variationerne skal være små og uden betydning for behandlingen
- Virksomheden skal laboratorieteste, hver gang en ny batch er færdig
- Eksempel på krav til testresultat:
  - Frigivelse af aktivt stof
  - Minimums krav: 75% af det aktive stof skal være frigivet efter 30 minutter
  - Konkret resultat: 100% er frigivet efter 30 minutter





## Afslutning

- Mennesker optager medicinen meget forskelligt
- Kopimedicin er lige så god som originalmedicin
- Bioækvivalens viser, om to lægemidler kan byttes ud mod hinanden, når de indeholder samme aktive stof
- Der er særlige strenge krav til bioækvivalens for epilepsilægemidler
- Alle lægemidler, originale og kopier, kan variere lidt fra gang til gang, fordi de produceres under forskellige omstændigheder
- I Danmark har vi gode erfaringer gennem mange år med generisk substitution

