

Multipale sclerose een vaataandoening?

Bron: Bialer M, Midha KK. *Generic products of antiepileptic drugs: a perspective on bioequivalence and interchangeability.* *Epilepsia* 2010;51:941-50.

Door: mw. dr. H.J.M. Majoie, neuroloog, Kempenhaeghe Heeze en School of Mental Health & Neuroscience Universiteit Maastricht en dr. H.P. Bootsma, apotheker, Kempenhaeghe Heeze te Maastricht.

De meeste anti-epileptica (AE) zijn momenteel verkrijgbaar als generiek middel. Collega-neurologen en patiënten zijn echter terughoudend bij het omzetten van specialité naar generiek middel. Generieke AE worden als bio-equivalent aan merk-AE beschouwd wanneer ze aan de algemene bio-equivalentiecriteria van de Food and Drug Administration (FDA) voldoen. De consequentie daarvan is dat ze uitwisselbaar worden geacht zonder verlies van effectiviteit en/of veiligheid. Volgens de FDA zijn de huidige bio-equivalentiecriteria al zo streng dat er nagenoeg geen kans is dat een generiek middel dat aan deze criteria voldoet therapeutische problemen oplevert.

Is er een wetenschappelijk onderbouwde reden waarom een patiënt niet kan overstappen van een merk-middel naar een generiek middel? De auteurs presenteren een methode voor de berekening van de bio-equivalentie. Zij stellen een schaal-gemiddelde bio-equivalentieberekening voor. Bij deze methode wordt het op schaal brengen van de bio-equivalentie uitgevoerd op basis van een merk lot-to-lotvariantie. Hiermee kan worden berekend of wijzigen van merk-middel naar generiek middel een veilige en therapeutische optie is. Voldoen aan deze schaal-gemiddelde richtlijn garandeert dat de plasmaspiegelwisselingen van het generieke middel gelijk zijn aan de plasmaspiegelwisselingen van het lot-to-lot-merk-middel. Hierdoor wordt overstappen van spécialité naar generiek middel (of vice versa) veilig en effectief.

Commentaar:

De FDA geeft aan dat een generiek middel als substitutie van een merk-middel kan worden voorgeschreven indien het identiek of bio-equivalent is aan dat merk-middel in termen van doseringsvorm, veiligheid, sterkte, toedieningsvorm, kwaliteit, performancekarakteristieken en beoogd gebruik. Als de FDA aangeeft dat 2 middelen verwisselbaar zijn, dan mag verwacht worden dat het klinische effect ook hetzelfde is. De fundamentele aanname is dat middelen met gelijke geneesmiddelconcentratie-tijdcurves ook gelijke effecten hebben.

Om goedgekeurd te worden als vervanging van een merkproduct, moet het 90%-betrouwbaarheidsinterval voor de gemiddelde waarde van de ratio's van

piekplasmaconcentratie (C_{max}) en de 'area under the concentration time curve' (AUC) (dus C_{max} generiek AE/ C_{max} merk-AE en AUC generiek AE/ AUC merk-AE) tussen de 80 en 125% liggen. De FDA analyseerde 127 bio-equivalentiestudies en concludeerde dat de biologische beschikbaarheid van het goedgekeurde generieke product niet meer dan 3,25% afweek van het merkproduct; voor de C_{max} was dit 4,29%. Voor de meeste AE geldt dat de variatie in biologische beschikbaarheid in ieder geval 3,5-10% is. De auteurs geven aan dat bij de nu gangbare bio-equivalentiemetingen geen rekening wordt gehouden met de 'within subject variance'. De Deense National Drug Agency adviseerde de grenzen verder te versmallen tot 90-110%. Dit ondervangt volgens de auteurs echter niet het probleem dat er verschillen in de vorm van de profielen van referentiewaarden en testwaarden kunnen zijn. De auteurs merken terecht op dat het aantal keer dat een switch van merk-middel naar generiek middel ongedaan wordt gemaakt, en het aantal gemelde case-reports doet vermoeden dat zelfs als een middel bio-equivalent is, wijziging van merk-middel naar generiek middel problemen kan opleveren. Een tweetal klinische factoren dragen volgens Bailer et al. bij aan de farmacologische variabiliteit:

1) De mogelijk beperktere therapeutische index, waardoor bij het generieke middel de marge tussen een plasmaconcentratie waarbij je aanvallen krijgt en een plasmaconcentratie waarbij je bijwerkingen krijgt, erg gering is.

2) De mogelijk grotere intra-individuele variabiliteit van AUC en C_{max} .

Om deze bias te ondervangen, introduceren de auteurs een algoritme waarmee zogenoemde geschaalde bio-equivalentiegrenzen kunnen worden bepaald. Hierbij is het uitgangspunt dat de bio-equivalentiegrenzen smaller worden naarmate de intra-individuele variabiliteit afneemt.

Het voorstel van Bialer et al. is conceptueel fraai, maar is het ook uitvoerbaar? Zijn de fabrikanten van merk-geneesmiddelen bereid hun gegevens over de zogenoemde lot-to-lotvariantie openbaar te maken? Daarnaast is het niet duidelijk of de methode van Bialer et al. ten opzichte van de gangbare bio-equivalentiecriteria tot andere substitutiebeslissingen zou leiden.

Generieke substitutie van AE is al langer een onderwerp van discussie. Collega Carpay stelt in zijn bijdrage aan dit tijdschrift in 2008 de substitutie ter discussie.¹ Hij stelt een cruciale vraag: maakt substitutie de gezondheidszorg nu echt goedkoper? Een antwoord hierop is nog niet gegeven. Onderzoek naar substitutiemogelijkheden beperkt zich vaak tot farmacologisch of zelfs alleen maar tot farmacokinetisch onderzoek. Bij de epilepsiepatiënt gaat het echter om meer dan alleen een getal als maat voor de behandeling. Het gaat om mensen die lang-

durig een of meer medicijnen moeten gebruiken. Het effect van de behandeling van deze patiënten berust op een combinatie van factoren. Vertrouwen, geruststelling, het consequent op kunnen volgen van het gegeven advies, zelf het overzicht houden en het minimaliseren van medicatie-innamefouten, spelen hierbij een rol. Naast schommelingen in bloedspiegels kunnen ook aan het gegeven beleid gerelateerde onzekerheden of spanningen aanleiding geven tot aanvallen of bijwerkingen. Het is dan ook niet verwonderlijk dat de frequentie van switch van generiek AE naar specialité hoger ligt dan bij niet-AE. Andermann et al. noemen getallen die variëren van 11,7-20% voor AE en 1,5-2,9% voor niet-AE.²

Van de meeste AE is de patentperiode verstreken. Het aantal generieke middelen per AE is nu dan ook aanzienlijk (van 1 tot 17 fabrikanten van generieke producten per middel). Het merendeel van de voorschrijvende specialisten (75%) en van de patiënten (65%) zijn onzeker over de uitwisselbaarheid van merkmiddel en generiek middel.³ Daar staat tegenover dat er nauwelijks substitutiegerelateerde problemen gemeld worden. Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb heeft tot 1 september 2007 2.025 meldingen over AE ontvangen, waarbij slechts 25 meldingen mogelijk verband houden met het wisselen van generiek naar specialité.⁴

Geen substitutie is echter geen optie. Dit zou immers een onbeperkte patentperiode in de hand werken. Dat prikkelt de industrie niet om weer nieuwe geneesmiddelen te ontwikkelen. Er zijn echter grenzen waarbinnen substitutie kan plaats-

vinden. De Nederlandse apothekers hebben hierover gezamenlijk uitgangspunten opgesteld.⁵ Daarnaast geldt in Nederland helaas een preferentiebeleid. Dat wil zeggen dat de verzekeraar van de patiënt per (half) jaar besluit welk generiek middel wel en welk generiek middel niet vergoed wordt. Dit leidt tot veel wisselingen van het ene generieke naar het andere generieke middel. Het onnodig wisselen van preparaat zou ter discussie gesteld moeten worden. Het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen is helaas absoluut in haar stelling dat substitutie van AE veilig is. Onderzoek naar nut en veiligheid van generieke substitutie zou echter geen overbodige luxe zijn.

1. Carpay J A. Dokter, wat heeft u nu toch voorgeschreven? Tijdschr voor Neurologie en Neurochirurgie 2008;109:32-33.
2. Andermann F, Duh MS, Gosselin A, Paradis PE. Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. *Epilepsia* 2007;48:464-9.
3. Berg MJ, Gross RA, Haskins LS, Zingaro WM, Tomaszewski KJ. Generic substitution in the treatment of epilepsy: patient and physician perceptions. *Epilepsy Behav* 2008;13:693-9.
4. Lareb. Nederlands Bijwerkingen Centrum. Te raadplegen op: www.meldpuntbijwerkingen.nl (bekeken op 15 augustus 2010).
5. Handleiding geneesmiddelsubstitutie. Uitgave KNMP Geneesmiddel informatiecentrum. Versie april 2010. Te raadplegen op: www.knmp.nl (bekeken op 15 augustus 2010).