

KLINISCHE LES

Overstappen op een generiek geneesmiddel

RAMP OF ZEGEN?

Chiel F. Ebbelaar, Huub A. Lammers en A.F.A.M. (Fred) Schobben

DAMES EN HEREN,

Regelmatig klagen patiënten bij hun arts en apotheker dat ze weer andere tabletten hebben gekregen, soms met vervelende gevolgen. Door geneesmiddeltekorten en door het preferentiebeleid van verzekeraars komen omzettingen van een specialité in een generiek geneesmiddel of tussen generieke middelen onderling, ook wel ‘generieke substitutie’ genoemd, inderdaad frequent voor. Geeft dit ernstige problemen of is het vooral de angst voor het onbekende die de patiënten parten speelt? Deze vraag willen we beantwoorden aan de hand van 2 ziektegeschiedenissen.

Patiënt A, een 52-jarige vrouw, heeft al jaren het syndroom van Zollinger-Ellison. Patiënte wordt hiervoor behandeld met Nexium 40 mg 5 dd. Na het patentverval van Nexium, komt ze alleen nog in aanmerking voor behandeling met esomeprazol 40 mg. Hierbij stuit de apotheker direct op grote weerstand van patiënte. Hoewel haar voorgeschiedenis onbekend is bij de apotheek, heeft haar internist gezegd dat zij deze tabletten moet blijven gebruiken. Nadat de apotheker uitgebreid heeft gesproken met zowel patiënte als de internist, worden er achtereenvolgens esomeprazolcapsules en esomeprazol-tabletten geprobeerd. Deze hebben niet het gewenste resultaat. Vervolgens wordt pantoprazol 40 mg 2 dd geprobeerd. Ook hierop blijft patiënte klachten houden. Dan probeert patiënte rabeprazol 20 mg 5 dd gedurende enkele weken, maar ook dit helpt niet; het middel geeft bovendien hoofdpijn als bijwerking. Uiteindelijk besluit de apotheek om op eigen rekening Nexium aan patiënte te verstrekken, waarbij elke driemaandelijke levering enkele honderden euro's inkomstenverlies oplevert.

Patiënt B, een 74-jarige man, gebruikt al jaren Keppra in combinatie met fenytoïne vanwege epileptische aanvallen. Dan verloopt het patent van Keppra en is het middel in de generieke vorm als levetiracetam beschikbaar. Hoewel Keppra een anti-epilepticum is en zorgvuldigheid bij substitutie geboden is, zijn er lokale afspraken met de neurologen gemaakt. Hierbij is afgesproken dat dit middel wel gesubstitueerd mag worden, omdat het geen smalle therapeutische breedte heeft en er goed onderzoek naar equipotentie gedaan is.

Op het moment dat de apotheker dit met de patiënt bespreekt, wordt deze woedend. Hij wil absoluut geen ander merk proberen, laat staan dat hij een generiek mid-

Mediq apotheken, IJsselstein.

C.F. Ebbelaar, MSc, apotheker

Dpt. Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht,
afd. Klinische farmacologie en Farmaco-epidemiologie

Em.prof.dr. A.F.A.M. Schobben, oud-ziekenhuisapotheker.

Huisartsenpraktijk 't Steyn, IJsselstein.

Drs. H.A. Lammers, huisarts.

Contactpersoon: em.prof.dr. A.F.A.M. Schobben

(fred@schobben.com).

del wil proberen. Omdat patiënt geen intolerantie voor hulpstoffen of generieke middelen heeft, wordt Keppra niet meer vergoed. Er kan immers geen medische noodzaak worden aangetoond. De patiënt verlaat de apotheek met de woorden: 'U regelt het maar!'

BESCHOUWING

BELEIDSWIJZIGING

We beschreven 2 ziektegeschiedenissen waarin de gevolgen van het preferentiebeleid naar voren komen. Dit beleid werd mogelijk gemaakt door de Zorgverzekeringswet uit 2005, waarmee het huidige verzekeringsstelsel en een aantal uitvoeringsbesluiten werden ingeluid. Hierin wordt de verzekerde zorg nader beschreven. Met name de bepaling in het Besluit zorgverzekering, dat de farmaceutische zorg omvat, gaf de verzekeraars veel ruimte. Daarin staat over geneesmiddelen dat deze 'de bij ministeriële regeling aangewezen geregistreerde geneesmiddelen voor zover deze zijn aangewezen door de zorgverzekeraar' zijn. De additionele bepaling: 'De aanwijzing door de zorgverzekeraar geschiedt zodanig dat van alle werkzame stoffen die voorkomen in de bij ministeriële regeling aangewezen geneesmiddelen ten minste een geneesmiddel voor de verzekerde beschikbaar is', heeft de weg geopend om per indicatie slechts 1 geneesmiddel te vergoeden.¹

Aanvankelijk werd hiervan op bescheiden schaal gebruik gemaakt. Enkele verzekeraars troffen al in 2005 maatregelen voor omeprazol en 2 statines.² In de jaren daarna werd dit pakket fors uitgebreid. De grootste impact kwam echter tot stand doordat de verzekeraars met de geneesmiddelenfabrikanten van generieke geneesmiddelen tot scherpe prijsafspraken kwamen en deze producten verplicht stelden voor apothekers. Hiermee werden de zorgverleners en de patiënten voor het blok gezet. Dit beleid heeft enerzijds tot grote besparingen geleid maar heeft anderzijds veel weerstand opgeroepen en voor ongemak gezorgd.

GENERIEKE GENEESMIDDELEN

Krijgt de patiënt nu een identiek middel wanneer overgestapt wordt van een specialité op een generiek geneesmiddel? Generieke geneesmiddelen worden wat betreft farmaceutische kwaliteit, dat wil zeggen: samenstelling en bereiding, even zwaar beoordeeld als de specialités. Daarnaast moet de fabrikant laten zien dat zijn product op basis van onderzoek bij proefpersonen bio-equivalent is aan het originele product. Dit houdt in dat er geen verschillen zijn in de hoeveelheid geneesmiddel die na inname de circulatie bereikt en in de snelheid waarmee dat gebeurt. Hierbij is een verschil in opname van 10 of zelfs 25% niet acceptabel, in tegenstelling tot wat vaak

verondersteld wordt. Het gehele betrouwbaarheidsinterval van het verschil in opname tussen de 2 producten moet binnen de 80-125% liggen. Dat betekent dat het werkelijke verschil tussen het generieke en het originele product veel kleiner is; de kans op een afwijking van 25% tussen 2 producten bij een individuele patiënt is in de orde van 1%. Voor geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte gelden overigens nog nauwere grenzen. Generieke geneesmiddelen, ook wel generica genoemd, worden steeds vergeleken met het originele specialité. Het verschil tussen 2 generica onderling kan dus theoretisch iets groter zijn, maar blijft binnen dezelfde bandbreedte. Op deze wijze wordt therapeutische equivalentie aangetoond. Aan preparaten met een bijzonder afgiftepatroon, zoals gereguleerde afgifte, worden extra eisen gesteld, bijvoorbeeld equivalentieonderzoek bij personen die nuchter zijn én niet nuchter zijn. Ook moet equivalentie na herhaalde toediening worden bepaald.³

HULPSTOFFEN

De werkzame bestanddelen van beide producten zijn identiek, maar de hulpstoffen kunnen enigszins verschillen. Deze hulpstoffen mogen echter geen invloed hebben op de uiteindelijke werking van het geneesmiddel. In zeldzame gevallen kan een patiënt overgevoelig zijn voor een van de hulpstoffen, bijvoorbeeld voor een kleurstof. Dit blijkt in de praktijk echter moeilijk objectief vast te stellen. Alleen bij overgevoeligheid voor hulpstoffen mag een ander, ongewenst effect door de vervanging verwacht worden.

VERSCHILLEN SPECIALITÉ EN GENERIEK MIDDEL?

Er is veel negatieve publiciteit over generieke geneesmiddelen, maar deze blijkt vrijwel zonder uitzondering uit de koker van de specialitéfabrikanten afkomstig.^{4,5} Een paar procent meer of minder opname uit een tablet kan in uitzonderlijke situaties gevolgen voor de therapie hebben. Dit verschil kan echter ook tussen 2 partijen van een specialité optreden. Aan de vergelijking tussen partijen van het specialité worden immers dezelfde eisen gesteld als aan de vergelijking tussen een generiek middel en een specialité. Dit geldt ook voor de uitwisselbaarheid van geneesmiddelen in de praktijk. Bij vergelijkende onderzoeken tussen specialités en generica zijn de uitkomsten van meta-analyses gunstig voor de generica.^{4,6,7}

Een deel van de problemen die bij medicatie-omzettingen plaatsvindt, heeft te maken met het vertrouwen van een patiënt in zijn eerste middel wanneer dat middel goed heeft geholpen, zoals bij patiënt B. Bovendien geeft een ander uiterlijk van de medicatie vaak verwarring, en het vervangende middel wordt soms niet als zodanig herkend. Dit heeft meer dan eens geleid tot het innemen van tweemaal hetzelfde geneesmiddel of het geheel niet inne-

men van het middel, en heeft dus gevolgen voor de therapietrouw.⁸

Een ander probleem is dat de leveringszekerheid van het goedkoopste, preferente geneesmiddel regelmatig onvoldoende is gebleken. Dit komt onder meer doordat de productie bij de fabrikanten niet is afgestemd op de forse omzetverstoringen die ontstaan wanneer een verzekeraar van preferent middel wisselt. Dit zorgt bij zowel de patiënt als de apotheker in toenemende mate voor problemen.

LOKAAL WERKZAME PRODUCTEN

Het bovenstaande geldt met name voor tabletten en capsules met een systemische werking. Voor producten die lokaal werkzaam zijn, ligt dit ingewikkelder. In dat geval is bio-equivalentie immers geen bewijs van gelijkwaardigheid. Voor bijvoorbeeld mesalazineproducten is de plaats in het darmkanaal waar de actieve stof vrijkomt van groot belang. De bio-equivalentie zegt iets over de hoeveelheid van de werkzame stof in de systemische circulatie en zegt daarmee hooguit iets over vergelijkbare veiligheid. De diverse mesalazineproducten zijn dan ook niet zonder meer uitwisselbaar.

Iets vergelijkbaars geldt ook voor inhalatieproducten zoals de beta-2-sympaticomimetica en de inhalatiecorticosteroiden. Naast de plaats en de hoeveelheid geneesmiddel die op de diverse plaatsen in de ademhalingswegen terechtkomen, spelen hier ook nog de verschillen in inhalatoren en inhalatietechniek een rol. Voor een goede toepassing is het juist hanteren van de inhalator van groot belang en ook daarom geldt hier niet direct uitwisselbaarheid. Substitutie is eventueel mogelijk, maar wel in goed overleg, met zorgvuldige instructie en nauwkeurige controle en follow-up van de patiënten.

BIOSIMILARS

Overstappen op een ander middel is extra gecompliceerd bij biotechnologische producten zoals groeihormoon, erythropoëtine, filgrastim en infliximab. Deze biotechnologische producten worden geproduceerd met micro-organismen of cellijnen. Het eindproduct is daarom variabelere dan bij een synthetisch geneesmiddel. Daar komt bij dat de analytische mogelijkheden tot enkele jaren geleden niet afdoende waren om het product voor 100% te karakteriseren. Dit heeft de twijfel over de gelijkwaardigheid van generica van biotechnologische producten gevoed, en daarom worden ze ook geen bio-generica maar 'biosimilars' genoemd. Aanvankelijk was het advies dan ook om niet zomaar van middel te veranderen; een behandeling beginnen met een biosimilar werd als verantwoord gezien, maar er zouden mogelijk verschillen in immunogeniciteit tussen de verschillende producten kunnen bestaan. Tot op heden zijn er echter geen aanwij-

zingen voor problemen bij overstappen op biosimilars. Bovendien kunnen met de huidige analytische technieken de producten verregaand gekarakteriseerd worden. Daarom is het advies nu dat switchen van biosimilars goed mogelijk is, als dit uit voorzorg wel omgeven wordt met een juiste controle.⁹

CONCLUSIE

In Europa geregistreerde, generieke geneesmiddelen zijn gelijkwaardig aan specialités. Daarmee zijn deze middelen onderling uitwisselbaar. Dit pleit voor het voorschrijven van generieke geneesmiddelen. Alleen bij patiënten met aangetoonde overgevoeligheid is extra aandacht nodig; dit geldt zowel bij wisseling van specialité naar een generiek middel als bij omzetting van generica onderling. Bij jonge kinderen moet men behalve met overgevoeligheden ook rekening houden met het feit dat bepaalde hulpstoffen soms ongewenst zijn; dit geldt met name bij dranken. Terughoudendheid is geboden bij substitutie van lokaal werkzame producten. Op de website van de KNMP staan adviezen voor substitutie van deze producten (<https://www.knmp.nl/patientenzorg/geneesmiddelen/handleiding-geneesmiddelsubstitutie>). Bij alle geneesmiddelen komen ongewenste effecten voor, maar wanneer die optreden na het veranderen van product, ligt het voor de hand dat de patiënt deze effecten aan de substitutie toeschrijft. Wanneer ongewenste effecten voorkomen na overgang van de ene partij op de volgende partij van hetzelfde middel, komt niemand op die gedachte. Onderzoek liet overigens zien dat elke nieuwe medicatieverstrekking bij epilepsiepatiënten leidde tot een tijdelijk verhoogd risico op aanvallen, waarbij het niet uitmaakte of het geneesmiddel was veranderd of niet.¹⁰

Om het vertrouwen van de patiënt in zijn behandeling en in zijn behandelaars niet op de proef te stellen en om onrust te voorkomen, is het wenselijk zoveel mogelijk dezelfde preparaten te blijven gebruiken. Dit wordt door het preferentiebeleid onmogelijk gemaakt, zeker nu de verzekeraars tweemaal per jaar hun beleid op basis van prijsontwikkeling kunnen bijstellen en de patiënt van het ene naar het andere generieke middel moet 'zwalken'. Apothekers moeten vaak per verzekeraar een ander middel afleveren. Ondanks alle beschreven nadelen zien wij ook het belang van het beheersbaar houden van de totale kosten van geneesmiddelengebruik. Het voorschrijven van generieke middelen is hierbij een goed instrument. Willen wij dit als behandelaars goed overbrengen, dan moeten we bij de patiënt geen twijfel zaaien met betrekking tot de kwaliteit en de uitwisselbaarheid van generieke geneesmiddelen. Het is nodig om tegengas te geven tegen de lobby van de specialité-firma's. Aangezien de al langer bestaande geneesmiddelen commercieel gezien

LEERPUNTEN

- **Generieke substitutie is het overstappen van een origineel geneesmiddel, een specialité, op een equivalent merkloos, generiek middel.**
- **Generieke substitutie levert aanzienlijke kostenbesparing op, maar veroorzaakt veel onduidelijkheid en onrust, die meestal onterecht is.**
- **Bio-equivalentie betekent gelijke beschikbaarheid op de plaats van werking en daarmee wordt de therapeutische gelijkwaardigheid van geneesmiddelen aangetoond.**
- **Generieke middelen worden even zwaar beoordeeld op farmaceutische kwaliteit als specialités.**
- **Patiënten mogen erop vertrouwen dat een generiek middel gelijkwaardig is aan het specialité.**
- **De verschillen tussen twee partijen van het specialité kunnen even groot zijn als die tussen specialité en generiek middel.**
- **Biosimilars kunnen door de aard van het productieproces – cellijnen en micro-organismen – minder gelijk zijn aan het specialité dan synthetische geneesmiddelen; switchen kan, maar vraagt extra controle.**
- **Bij het overstappen van een specialité op een generiek middel of van het ene generieke middel op het andere is kennis van de risico's zoals overgevoeligheid belangrijk.**
- **Goede voorlichting aan patiënten bij substitutie van geneesmiddelen is van belang voor de therapietrouw.**

grotendeels zijn afgeroomd, moeten de voordelen vooral gehaald worden bij de nieuwere generieke introducties en dan met name bij de biosimilars.

Het 'gedoe' rond substitutie heeft ook het vertrouwen in de zorgverleners aangetast: 'Ze schepen ons natuurlijk met de goedkoopste middelen af.' Er is behoefte aan

positieve voorlichting over de betaalbaarheid van de zorg van een goede kwaliteit. Goede en betaalbare zorg betekent goedkoop waar dat kan en duur waar dat beter is. Patiënt A heeft een intensief en onwenselijk substitutietraject ondergaan, waarbij patiënte uiteindelijk, ondanks inspanning van apotheker, huisarts en internist, het originele product bleef gebruiken. Patiënt B heeft door weigering van de dialoog de apotheker zodanig onder druk gezet, dat de behandelrelatie verstoord is geraakt. De apotheker heeft uiteindelijk bij zowel patiënt A als B het probleem voor eigen rekening genomen. Dit is echter geen wenselijke oplossing.

Dames en Heren, het simpelweg vermelden van 'medische noodzaak' op het recept is geen sluitende oplossing. Hieraan worden strikte voorwaarden gesteld die per zorgverzekeraar kunnen verschillen. Overgevoeligheid voor een geneesmiddel moet bijvoorbeeld echt bewezen zijn. Dit alles geeft discussie bij de huisarts en apotheek. Wij pleiten daarom voor een flexibele houding bij alle betrokkenen, inclusief de patiënt en de verzekeraar. Goede informatie en voorlichting zijn daarbij cruciaal. Voor verdere praktische adviezen verwijzen wij naar de eerdergenoemde KNMP-handleiding. Generieke geneesmiddelen verdienen volop vertrouwen, maar elke medicatiewisseling zorgt voor onrust en dient daarom, waar mogelijk, beperkt te worden.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 12 februari 2016

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160:A9864

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A9864**

LITERATUUR

- 1 Besluit Zorgverzekering. http://wetten.overheid.nl/BWBR0018492/geldigheidsdatum_01-01-2015, geraadpleegd op 15 april 2016.
- 2 Van Wijck F. Preferentiebeleid: op de plaats rust. Pharm Weekbl. 2005;43:1342-5.
- 3 Van Gelder T. Bio-equivalentie en substitutie van generieke geneesmiddelen. Geneesmiddelenbulletin. 2013;47:75-81.
- 4 Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2008;300:2514-26.
- 5 Schobben F. Wees niet bang voor generica. Generieke anti-epileptica goed onderzocht. Pharm Weekbl. 2009;36:28-31.
- 6 Moore N, Berdai D, Bégaud B. Are generic drugs really inferior medicines? Clin Pharmacol Ther. 2010;88:302-4.
- 7 Kesselheim AS, Stedman MR, Bublick EJ, et al. Seizure outcomes following the use of generic versus brand-name antiepileptic drugs. A systematic review and meta-analysis. Drugs 2010; 70: 605-621.
- 8 Leendertse A, Oron U, Schobben F. Generieke geneesmiddelen, regels en realiteit. Huisarts Wet. 2014;57:138-41.
- 9 College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Standpunt CBG over voorschrijven van 'biosimilars'. www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2015/03/31/standpunt-cbg-over-voorschrijven-van-biosimilars, geraadpleegd op 15 april 2016.
- 10 Gagne JJ, Avorn J, Shrank WH, Schneeweiss S. Refilling and switching of antiepileptic drugs and seizure-related events. Clin Pharmacol Ther. 2010;88:347-53.