



College van Zorgverzekeringen  
t.a.v. de heer N. Pruijssers  
Postbus 320  
1110 AH DIEMEN

Alexanderstraat 11  
2514 JL Den Haag  
Postbus 30460  
2500 GL Den Haag

Telefoon 070 - 373 73 73  
Telefax 070 - 310 65 30

Datum 19 januari 2007  
Ons kenmerk HB/20070019/FE/rk  
Doorkiesnr. 070- 3737286  
Fax 070- 3464769  
E-mail f.elferink@knmp.nl  
Betreft Voorstel modernisering GVS  
C.C.

Geachte heer Pruijssers,

Graag maken wij gebruik van de mogelijkheid om te reageren op het conceptrapport Voorstel modernisering GVS dat wij op 21 december j.l. van u hebben ontvangen. De KNMP is het eens met de doelstelling van dit rapport, namelijk de kosten van het geneesmiddelengebruik op de langere termijn te beheersen. Ook het uitgangspunt voor verzekerd pakket farmaceutische zorg in bijlage 1 van uw rapport heeft de instemming van de KNMP. De KNMP ziet echter ook een aantal problemen opdoemen als het GVS wordt aangepast op de wijze zoals in dit rapport uiteengezet.

#### **Bijbetalingen**

De kostenbesparingen van het nieuwe GVS zijn niet duidelijk evenals de gevolgen voor patiënten. Op basis van de voorbeelden in de bijlage van het rapport is echter wel duidelijk dat patiënten voor veel geneesmiddelen zullen moeten bijbetalen. Ondanks alle communicatiemiddelen die hiervoor kunnen worden ingezet, krijgt vooral de apotheek te maken met de gevolgen van het nieuwe GVS. Dit zal leiden tot extra uitvoeringskosten en administratieve lasten in de apotheek. Het gaat hierbij om aspecten als voorlichting, inning eigen bijdragen, begeleiden van substitutie. In het rapport van het CVZ is nauwelijks aandacht voor deze gevolgen.

Voor een geneesmiddel waarvoor bijbetaald moet worden, is deze bijbetaling ook nog eens ongelijk verdeeld. Voor de laagste doseringssterkten zal relatief meer bijbetaling gelden. Dit is therapeutisch ongewenst. Dit probleem doet zich overigens ook in het huidige GVS al voor, maar heeft zijn urgentie verloren doordat prijzen meestal lager zijn dan de huidige limieten. Uit de voorbeelden in de bijlage bij het rapport blijkt dat ook voor generieke preparaten in de laagste doseringen zal moeten worden bijbetaald. Er zijn geen goede redenen voor de veronderstelde lineariteit. De KNMP betreurt het dan ook dat de kans om dit probleem op te lossen met dit voorstel niet is gegrepen, integendeel dit probleem wordt nu vergroot doordat omdat de limieten behoorlijk worden aangescherpt. De KNMP vreest

dat bijbetalingen de patiënt naar gebruik van (te) hoge doseringen zal drijven. Hierdoor kunnen de totale uitgaven uiteindelijk zelfs toenemen.

De KNMP verwacht dat zorgverzekeraars bijbetalingen zullen herverzekeren, waardoor de prikkel voor fabrikanten om geneesmiddelenprijzen te verlagen vermindert. Dit leidt dan niet tot echte besparingen. Dit leidt echter wel tot verzwaring van de administratieve lasten voor de apotheek. Er zullen ten opzichte van het verleden meer bijbetalingen (bij verzekerde of zorgverzekeraar) moeten worden geïnd.

### **Nieuwe clusterindeling**

De clustercriteria zullen fundamenteel worden gewijzigd. De KNMP spreekt zijn zorgen uit om de juridische houdbaarheid van de criteria en verwacht een stortvloed aan juridische procedures. Bovendien moet het begrip 'therapeutische meerwaarde' zodanig gedefinieerd worden dat het in de apotheek aan de patiënten uit te leggen is.

In het ontwerp wordt gesproken over de mogelijkheid dat in zeer uitzonderlijke gevallen een geneesmiddel op basis van een voorlopige vaststelling van een therapeutische meerwaarde een vergoedingslimiet kan krijgen. Hierbij is de meerwaarde wel geclaimd maar niet bewezen. De KNMP vraagt zich af of het noemen van een dergelijke mogelijkheid het GVS niet te gevoelig maakt voor juridische strijd met fabrikanten die een hogere vergoedingslimiet eisen op basis van geclaimde maar niet bewezen meerwaarde van hun producten. Dit zou het nieuwe GVS erg onstabiel maken en erg veel onrust en onzekerheid veroorzaken bij alle betrokken partijen.

Het loslaten van de leeftijdscategorie als clustercriterium zal er waarschijnlijk toe leiden dat kinderen vaker zullen moeten bijbetalen voor hun geneesmiddelen en dat het ook niet ondenkbaar is dat er voor kinderen geen geneesmiddelen zonder bijbetaling beschikbaar zullen zijn. Het CVZ onderkent dit en zoekt de oplossing in het vaststellen van een andere standaarddosering van middelen die speciaal voor kinderen zijn bestemd. De KNMP vraagt zich af of dit daadwerkelijk een oplossing biedt. Op het moment dat een geneesmiddel binnen een cluster vooral voor een speciale groep is bestemd en de andere middelen in de groep niet, zal dit een oplossing bieden. Als het gaat om een doseringsterkte van een geneesmiddel, middelt de invloed zich al uit en is de kans op bijbetaling groter. De KNMP verwacht niet dat er veel prikkels zullen uitgaan om therapeutische meerwaarde van de lagere doseringen voor specifieke populaties aan te tonen.

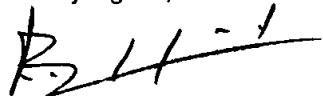
### **Preferentiebeleid**

Het CVZ suggereert via het GVS de mogelijkheid om het huidige preferentiebeleid uit te breiden naar een breder therapeutisch preferentiebeleid. Het huidige preferentiebeleid wordt door een grote groep zorgverzekeraars uniform toegepast op een beperkte groep geneesmiddelen. Toch brengt dit al erg veel administratieve lasten met zich mee voor alle betrokken partijen. Farmacotherapeutische substitutie kan in sommige situaties ongewenst zijn vanwege interacties met andere geneesmiddelen of bepaalde patiëntkenmerken zoals contra-indicaties. Een flink aantal geneesmiddelen kan ook niet zomaar gesubstitueerd worden. Patiënten zijn hiervan de dupe als zorgverleners hiervoor niet op eenvoudige wijze een oplossing kunnen kiezen. Voor een inhoudelijke onderbouwing van deze stelling bieden wij u graag de Handleiding geneesmiddelsubstitutie, uitgave van de KNMP september 2006, aan. Het dient dan ook aan de professionaliteit van artsen en apothekers te worden overgelaten om te bepalen of een 'goedkopere' farmacotherapie verantwoord is.

Zorgverzekeraars en zorgverleners kunnen meetbare afspraken maken op populatieniveau over farmacotherapeutische substitutie, zonder dat nadelige gevolgen optreden voor individuele patiënten. Hiertoe is uitbreiding van de mogelijkheden tot het voeren van een preferentiebeleid niet nodig en niet wenselijk.

Tot slot wil ik u nog wijzen op een inconsistentie in de tekst. In hoofdstuk 6 noemt u administratieve belasting als nadeel van de zogeheten bijlage 2 voorwaarden voor patiënten, zorgverleners en zorgverzekeraars. In de samenvatting beperkt u de groep zorgverleners tot voorschrijvers. Apothekers ervaren de uitvoering van de bijlage 2 voorwaarden als een administratieve last. Aangezien de apotheek ook zorgverlener is, kunnen wij ons beter vinden in de formulering in hoofdstuk 6. Wij stellen het op prijs als u de formulering in de samenvatting aanpast.

Met vriendelijke groet,



Dr. F. Elferink  
Beleidscoördinator

## **Handleiding geneesmiddelsubstitutie**

**Uitgave KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum  
versie september 2006**

**KNMP**  **WINAp**

## **Inhoudsopgave**

1. Aanleiding .....	3
2. Definities van substitutie .....	3
3. Praktische handvatten voor generieke substitutie .....	4
4. Klachten uit de praktijk over substitutie .....	10
5. Bio-equivalentie van de door het CBG geregistreerde middelen.....	13
6. Middelen waarbij bio-equivalentie geen goede maat is voor een vergelijkbare effectiviteit en veiligheid.....	13
7. Juridische aspecten .....	14
8. Literatuur .....	16
9. Afkortingenlijst .....	18
Bijlage 1. Eisen van de Europese registratie-autoriteiten betreffende bio-equivalentie .....	19
Bijlage 2. Eisen van de FDA betreffende bio-equivalentie.....	22

## 1. Aanleiding

Geneesmiddelsubstitutie staat regelmatig in de belangstelling als één van de middelen om kostenbesparing in de gezondheidszorg te realiseren. De brede belangstelling voor substitutie is begonnen in 1988, bij het invoeren van de stimulansregeling.

In 1996 startten Stichting DGV en de LHV het driejarige project Voorschrijven op Stofnaam. Dat heeft ertoe geleid dat het percentage voorschriften op stofnaam steeg van ca. 30% in 1995 tot ca. 51% in 1998 [1]. In dezelfde periode steeg het percentage afgeleverde generieke geneesmiddelen van ca. 28% in 1995 tot ca. 37% in 1998 (bron: SFK). In 2002 is het percentage afgeleverde generieke geneesmiddelen verder gestegen tot ca. 43%. Gedeeltelijk is de stijging, die zich blijft voortzetten, te verklaren uit het verlopen van octrooien van middelen die veel worden voorgeschreven, zoals Zocor® en Losec®.

In 1990 heeft de KNMP de Leidraad Geneesmiddelsubstitutie uitgegeven [2]. Mede naar aanleiding van de recente hernieuwde belangstelling voor substitutie heeft het Hoofdbestuur van de KNMP besloten deze leidraad te laten herzien.

Deze herziene versie, die nu voor u ligt, is grotendeels gebaseerd op voornoemde Leidraad. Daarnaast zijn de vigerende richtlijnen van de EMEA betreffende bio-equivalentie hierin verwerkt en is in de literatuur gezocht of er nieuwe ontwikkelingen c.q. inzichten zijn beschreven sinds 1990.

Het doel van dit document is voornamelijk een praktische handleiding te bieden ten behoeve van het substitutiebeleid in de apotheek om optimale patiëntenzorg te waarborgen, terwijl tevens wordt bijgedragen aan kostenbesparing in de gezondheidszorg.

Het doel is niet alle aspecten die met substitutie verband houden tot in detail te beschrijven.

Deze handleiding bestaat uit een aantal onderdelen:

1. definities van substitutie (hoofdstuk 2)
2. samenvatting van de items die een rol spelen bij de keuze om al dan niet te substitueren. Deze items zijn in een stroomschema weergegeven, met daaronder een korte toelichting inclusief concrete voorbeelden (hoofdstuk 3)
3. stoffen of soorten producten die in theorie geen problemen zouden moeten geven, maar waarbij toch in de praktijk problemen zijn opgetreden
4. uitgebreidere informatie over een aantal items die bij de toelichting op het stroomschema worden genoemd (hoofdstuk 5 en 6)
5. achtergrondinformatie betreffende de eisen die de EMEA en de FDA stellen aan bio-equivalentie-onderzoek dat ten behoeve van de registratie verricht moet worden (bijlage 1 en 2)

## 2. Definities van substitutie

*Generieke substitutie* is het onderling vervangen van geneesmiddelen met dezelfde werkzame stof, dezelfde sterkte en dezelfde farmaceutische vorm. Meestal gaat het om het vervangen van het merkproduct of specialité door een generiek of parallel geïmporteerd product. Op de site Farmanco ([www.winap.nl](http://www.winap.nl)) wordt de term 'farmaceutisch alternatief' gehanteerd, dat een iets bredere betekenis heeft dan generieke substitutie: bij een farmaceutisch alternatief gaat het om een middel met dezelfde werkzame stof, maar de vorm en de sterkte kunnen verschillen.

*Therapeutische substitutie* is het onderling vervangen van geneesmiddelen met een andere werkzame stof, die beide al dan niet tot dezelfde therapeutische groep behoren. De therapeutische substitutie blijft in dit document buiten beschouwing.

Voor de definitie van 'onderlinge vervangbaarheid' in het kader van het Verstrekkingenbesluit Ziekenfondsverzekering wordt verwezen naar artikel 11b van dit besluit [3]. Deze definitie bevat andere aspecten dan wat in bovenstaande paragraaf is genoemd; 'geneesmiddelsubstitutie' is daarom niet hetzelfde als 'onderlinge vervangbaarheid' in het kader van het Verstrekkingenbesluit.

De hoofdlijn uit dit Verstrekkingenbesluit is als volgt:

Geneesmiddelen worden als onderling vervangbaar aangemerkt, indien zij:

1. bij een gelijksoortig indicatiegebied kunnen worden toegepast;
2. via een gelijke toedieningsweg worden toegediend (hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen al dan niet parenteraal met systemische werking en al dan niet parenteraal met lokale werking);
3. in het algemeen voor dezelfde leeftijdscategorie zijn bestemd.

In afwijking van punt 1 en 2 lid worden geneesmiddelen *niet* als onderling vervangbaar aangemerkt, indien:

1. tussen die geneesmiddelen verschillen in eigenschappen bestaan;
2. deze verschillen in eigenschappen zich voordoen of kunnen voordoen bij de gehele patiëntenpopulatie, waarbij de geneesmiddelen kunnen worden toegepast;
3. uit het deel IB of betrouwbare literatuur blijkt dat deze verschillen in eigenschappen bepalend zijn voor de keuze van het geneesmiddel door de arts.

### **3. Praktische handvatten voor generieke substitutie**

In de apotheek zal bij generieke substitutie het belangrijkste uitgangspunt moeten zijn dat de effectiviteit en veiligheid van de te substitueren middelen gelijkwaardig zijn. Omdat dit bij de registratie van generieke middelen eveneens wordt getoetst aan de hand van bio-equivalentiestudies (zie hoofdstuk 5), mag men er vanuit gaan dat de geregistreerde generieke middelen even effectief en veilig zijn als de specialité's.

Toch kunnen er bepaalde geneesmiddelen of situaties zijn waarin bij voorkeur geen enkel risico wordt genomen.

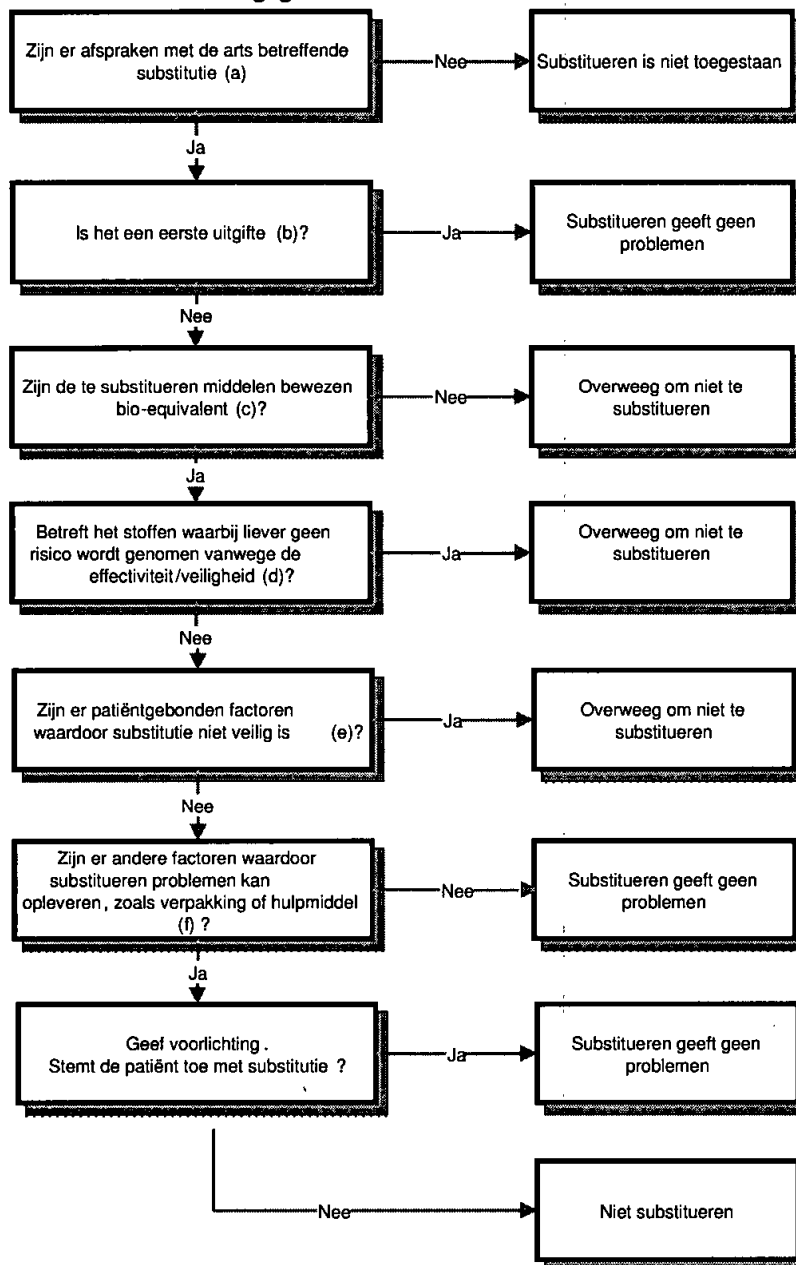
Bovendien zijn er nog andere zaken die bij substitutie tot problemen kunnen leiden, die los staan van bio-equivalentie.

Daarom blijft het nodig om per geneesmiddel en patiënt de afweging te maken of substitutie wel of niet raadzaam is.

Hieronder volgt een stroomschema dat hierbij behulpzaam kan zijn.

### Stroomschema keuzemomenten bij substitutie

De letters a/m f verwijzen naar de toelichting die in de tekst na het stroomschema wordt gegeven





## Toelichting bij stroomschema:

### a. Afspraken met de arts

Juridisch gezien mag er alleen gesubstitueerd worden, als de arts hiervoor toestemming heeft gegeven, hetgeen in de praktijk meestal betekent dat hierover afspraken zijn gemaakt. Voor details zie hoofdstuk 7.

### b. Eerste uitgifte.

Bij eerste uitgifte spelen de problemen betreffende effectiviteit, veiligheid en patiëntvriendelijkheid zoals die hieronder worden genoemd geen rol<sup>1</sup>. Desalniettemin is het aan te bevelen hierover afspraken te maken met de artsen, vanwege het feit dat wettelijk gezien niet gesubstitueerd mag worden zonder toestemming van de arts.

### c. Bewezen bio-equivalent?

Voordat generieke geneesmiddelen geregistreerd worden, moet bewezen zijn dat ze bio-equivalent zijn met het specialité (d.w.z. dat ze binnen bepaalde grenzen dezelfde  $C_{max}$  en AUC hebben). Voor details zie bijlage 1.

#### *Middelen die per definitie bio-equivalent zijn:*

- Een middel met 2 RVG-nummers gekoppeld door een "="-teken is per definitie volledig identiek (dezelfde hulpstoffen, hetzelfde productieproces) aan het middel met het RVG-nummer dat achter het "="-teken staat. Deze middelen kunnen dus zonder problemen onderling gesubstitueerd worden.
- Generieke middelen die ná 1985 zijn geregistreerd, kunnen in de regel zonder problemen onderling gesubstitueerd worden. Voor de uitzonderingen hierop zie de paragraaf hieronder.

#### *Middelen waarvan geen valide bio-equivalentie-onderzoek beschikbaar is:*

Middelen die vóór 1986 zijn geregistreerd, zijn niet volgens de huidige eisen getest op bio-equivalentie. Strikt genomen is het dus niet bekend of deze middelen wel of niet uitwisselbaar zijn. Voor details zie hoofdstuk 5.

Vooraf bij middelen met een smalle therapeutische breedte kan dit van belang zijn. In de G-Standaard zijn middelen die vóór 1986 zijn geregistreerd en die tevens een smalle therapeutische breedte hebben, voorzien van een melding (op GPK-niveau), indien er meerdere handelsproducten met dezelfde GPK in de handel zijn.

Het gaat om de volgende producten:

Carbamazepine Katwijk tablet 100 mg, RVG 10780

Carbamazepine Katwijk tablet 200 mg, RVG 09884

Carbamazepine Katwijk suspensie 20 mg/ml, RVG 09196

Disopyramide PCH capsule 100 mg, RVG 10244

Lithiumcarbonaat PCH tablet 200 mg, RVG 52076

Lithiumcarbonaat PCH tablet 300 mg, RVG 55991

Lithiumcarbonaat PCH tablet 400 mg, RVG 55992

Natriumvalproaat tablet msr 150 mg, RVG 55564

Natriumvalproaat tablet msr 300 mg, RVG 55290 en RVG 55565

---

<sup>1</sup> Bij eerste uitgifte kan het vanuit het oogpunt van therapietrouw nuttig zijn erop te letten of het voorgeschreven middel vervangen kan worden door een ander middel met een lagere doseerfrequentie. Strikt genomen valt dit niet onder generieke substitutie.

Verder kan het bij eerste uitgifte van middelen waarvan zowel een gewoon als een retardpreparaat in de handel is, nuttig zijn erop te letten of de doseerfrequentie overeenstemt met het voorgeschreven middel.

*Middelen waarbij geen bio-equivalentie-onderzoek is gedaan:*

- Er is een aantal generieke middelen geregistreerd op basis van eigen onderzoek, dus niet in relatie tot het specialité. Strikt genomen is het niet bekend of deze middelen wel of niet uitwisselbaar zijn. Er zijn slechts enkele generieke middelen in de handel waarvoor dit geldt, maar het is niet meer te achterhalen welke middelen dit zijn. Desalniettemin heeft het CBG het in de meeste gevallen niet nodig geacht om bij de middelen die op eigen onderzoek zijn beoordeeld in het deel IB hiervan melding te maken. Voor details zie hoofdstuk 5.
- Er is een aantal specialité's met dezelfde werkzame stof die door verschillende fabrikanten in de handel worden gebracht. Deze middelen zijn op basis van eigen onderzoek geregistreerd en strikt genomen is het niet bekend of deze middelen wel of niet uitwisselbaar zijn. Problemen zijn vooral te verwachten indien het gaat om middelen met geregleerde afgifte met een specifiek afgiftepatroon, omdat bij dit soort middelen de kans groot is dat ze niet uitwisselbaar zijn met middelen met geregleerde afgifte zonder specifiek afgiftepatroon<sup>2</sup>.

Voorbeelden van afgiftesystemen met specifieke eigenschappen:

- **Chrono (valproïnezuur/valproaat natrium)**
- **OROS (metoprololfumaraat, nifedipine)**

NB: de volgende middelen zijn bio-equivalent gebleken en worden door het CBG als onderling uitwisselbaar beschouwd:

- Nifedipine Sandoz retard tabl. 30 mg (RVG 28944) en Adalat OROS 30 mg
  - Nifedipine Genfarma retard tabl. 30 mg (RVG 28956) en Adalat OROS 30 mg
  - Nifedipine Sandoz retard tabl. 60 mg (RVG 28945) en Adalat OROS 60 mg
  - Nifedipine Genfarma retard tabl. 60 mg (RVG 28957) en Adalat OROS 60 mg
- Van Nifedipine A retard tablet 60 mg (RVG 17073) is niet bekend of het bio-equivalent is met Adalat OROS 60 mg, en wordt daarom uit voorzorg als niet uitwisselbaar beschouwd.

In het deel IB van Adalat OROS (versie 03-09-2003, par. 5.2) staat vermeld dat het niet bio-equivalent is met andere nifedipinebevattende producten, dit dateert echter van vóór de registratie van Nifedipine Sandoz en Gf retard.

- **Repetab (dexchlorfeniramine)**
- **ZOC (metoprololsuccinaat, metoprololsuccinaat/hydrochloorthiazide)**  
NB: de volgende middelen zijn bio-equivalent gebleken en worden door het CBG als onderling uitwisselbaar beschouwd [4]:
  - Metoprololi succinas retard tabletten 50 mg (RVG 30130) en Selokeen ZOC 50
  - Metoprololi succinas retard tabletten 100 mg (RVG 30131) en Selokeen ZOC 100
  - Metoprololi succinas retard tabletten 200 mg (RVG 30133) en Selokeen ZOC 200
  - Metoprololsuccinaat retard tabletten 50 mg (RVG 32377) en Selokeen ZOC 50
  - Metoprololsuccinaat retard tabletten 100 mg (RVG 32378) en Selokeen ZOC 100
  - Metoprololsuccinaat retard tabletten 200 mg (RVG 32380) en Selokeen ZOC 200
- **Eudragit** (de diverse mesalazinepreparaten zijn gecoat met verschillende soorten Eudragit waardoor de afgifteprofielen verschillen).

---

<sup>2</sup> Substitutie van middelen met geregleerde afgifte vs. zonder geregleerde afgifte kan uiteraard eveneens problemen geven, maar valt strikt genomen niet onder generieke substitutie, aangezien het middelen met een verschillende farmaceutische vorm betreft. Bij de registratie wordt geen bio-equivalentie-onderzoek gedaan tussen middelen met een verschillende farmaceutische vorm.

In de G-Standaard zijn middelen met een speciaal afgiftesysteem voorzien van een melding (op GPK-niveau).

*Middelen waarbij bio-equivalentie-onderzoek geen goede maat voor uitwisselbaarheid is:*

- lokaal werkende middelen. Voor details zie hoofdstuk 6.1. Vooral bij inhalatiepoeders en dosisaërosolen is niet altijd bekend in hoeverre de diverse producten uitwisselbaar zijn. Reden is dat de apparaten waar het inhalatiepoeder of de dosisaërosol in zit mede bepalend kan zijn voor de hoeveelheid die in de longen komt. Bovendien speelt hierbij mee - nog afgezien van een verschillende longdepositie - dat elke fabrikant een ander soort inhalator/voorzetkamer levert, zie ook punt f. Voorbeelden:

- **turbuhaler**
- **diskus**
- **extrafijne aërosol (Qvar®)**

In de G-Standaard wordt bij deze middelen geen melding gemaakt, aangezien hier ook patiëntfactoren een rol spelen.

- biotechnologische producten. Voor details zie hoofdstuk 6.2. Voorbeelden:

- **agalsidase**
- **bloedgroefactoren**
- **groeihormoon**
- **insuline**
- **interferon**

In de G-Standaard wordt bij deze middelen geen melding gemaakt, zolang generieke substitutie nog niet van toepassing is. Generieke biotechnologische producten worden ook wel 'biosimilars' genoemd.

#### d. Stoffen waarbij liever geen risico wordt genomen

Stoffen waarbij liever geen risico wordt genomen uit oogpunt van veiligheid en effectiviteit zijn:

- stoffen met een smalle therapeutische breedte
- stoffen met een niet-lineaire kinetiek

Hoewel stoffen met een smalle therapeutische breedte of met niet-lineaire kinetiek aan de eisen voor bio-equivalentie zullen voldoen en dus in principe uitwisselbaar zijn, kunnen er patiëntgebonden factoren zijn die de uitwisselbaarheid negatief beïnvloeden. Naarmate de therapeutische breedte van een stof smaller is, zal dit eerder tot problemen leiden. Bij stoffen met niet-lineaire kinetiek kan reeds een kleine variatie in kinetiek leiden tot grote verschillen in biologische beschikbaarheid.

Voorbeelden van stoffen met smalle therapeutische breedte:

- **anti-arrhythmica klasse I en III (adenosine, amiodaron, aprindine, disopyramide, dofetilide, fenytoïne, flecaïnide, ibutilide, kinidine, lidocaïne (alleen parenteraal), procaïnamide, propafenon, sotalol en tocaïnide)**
- **klassieke anti-epileptica (fenobarbital en andere barbituraten, carbamazepine, ethosuximide, fenytoïne, mesuximide, oxcarbazepine, sultiam, trimethadion, valproïnezuur)**
- **ciclosporine [5-7]**, indien het wordt toegepast ter voorkoming van afstotingsreacties; bij deze indicatie zijn de gevolgen van therapiefalen en de bijwerkingen, zoals niertoxiciteit bij niertransplantatie, ernstiger dan bij de overige indicaties
- **colchicine**
- **cumarinederivaten (acenocoumarol en fenprocoumon)**

- **digoxine**
- **(dihydro)ergotamine**
- **lithiumzouten**
- **oncolytica (busulfan, capecitabine, chloorambucil, cyclofosfamide, cytarabine, doxorubicine, estramustine, etoposide, fludarabine, hydroxycarbamide, imatinib, lomustine, melfalan, mercaptopurine, methotrexaat, mitotaan, procarbazine, tegafur/uracil, temozolomide, tioguanine en treosulfan)**
- **theofylline**
- **thyreomimetica (levothyroxine, liothyronine)**

Voorbeeld van een stof met niet-lineaire kinetiek:

- **fenytoïne**

In de G-Standaard zijn bovenstaande middelen van een melding voorzien (op GPK-niveau), behalve de cutane preparaten en preparaten die als heldere oplossing worden toegediend, zoals injectie-oplossingen, poeders voor injectie, klysma's, dranken en stropen, zie ook bijlage 1.

#### e. Patiëntgebonden factoren - veiligheid

Patiëntgebonden factoren waardoor substitutie, wat betreft de veiligheid, problemen kan geven zijn:

middelen die een hulpstof bevatten waarvoor iemand overgevoelig is.

- het is niet verstandig bijvoorbeeld oogdruppels **zonder conserveermiddel** zonder meer te vervangen door oogdruppels met conserveermiddel
- hulpstoffen die bij speciale patiëntengroepen problemen kunnen geven en waarop bewaakt kan worden in de G-Standaard:
  - **aspartaam** bij patiënten met fenylketonurie (PKU)
  - **tarwezetmeel** bij patiënten met coeliakie
  - **glucose, saccharose, fructose, galactose, xylitol of honing** bij patiënten met diabetes mellitus

Bij lactose-intolerantie kan zonder problemen een geneesmiddel met lactose worden gegeven; de hoeveelheid lactose is te klein om klachten te veroorzaken.

Bij mensen zonder bekende allergie is het niet nodig op voorhand van substitutie af te zien.

#### f. Patiëntvriendelijkheid

Er zijn diverse redenen waarom substitutie bij de patiënt tot problemen kan leiden:

Het geneesmiddel heeft een verpakking of een bijgeleverd hulpmiddel dat in belangrijke mate bepalend is voor het gebruiksgemak c.q. de therapietrouw.

Voorbeelden:

- bij **dosisaërosolen** levert elke fabrikant een **ander soort voorzetkamer**, bovendien passen niet alle aërosolen op alle voorzetkamers
- bij de **inhalatiepoeders** levert elke fabrikant een **ander soort inhalator**
- **insulinepennen** (zie ook de overwegingen bij insuline zelf, hoofdstuk 6.2)
- **anticonceptiepillen** met dezelfde samenstelling maar met een **verschillende kalenderverpakking of met buitenlandse dagaanduidingen**
- **verpakkingen die op specifieke patiëntengroepen zijn toegesneden, zoals Ledertrexate tabletten die een verpakking hebben die geschikt is voor reumapatiënten.**

In de G-Standaard wordt bij deze middelen geen melding gemaakt, aangezien het patiëntgebonden factoren betreft.

Het geneesmiddel ziet er anders uit, waardoor o.a. het vertrouwen in de medicatie geschaad kan worden.

Voorbeelden:

- de verpakking ziet er anders uit
- er zit een andere bijsluiter bij, waarin bv. meer bijwerkingen zijn opgenomen
- de tabletten ruiken of smaken anders
- de houdbaarheid wordt verschillend opgegeven
- er zitten andere hulpstoffen in. In de praktijk blijkt dat patiënten kunnen denken dat hulpstoffen nodig zijn voor de juiste werking; men denkt dat middelen met verschillende hulpstoffen dus niet dezelfde werking of juist meer bijwerkingen hebben
- bij parallelimport speelt naast bovengenoemde items ook nog dat de tekst op het doosje niet leesbaar kan zijn.

Goede voorlichting is daarom belangrijk. Ter ondersteuning kan schriftelijk voorlichtingsmateriaal worden meegegeven, zoals de folder 'Hetzelfde medicijn in een ander jasje' van DGV. Bovendien kan de patiënt gewezen worden op de informatie die op [www.apotheek.nl](http://www.apotheek.nl), zie rubriek "thema's, vorige thema's 2004".

Van een aantal geneesmiddelen zijn relatief veel of opvallende meldingen gemaakt van problemen die ontstaan zijn na substitutie van specialité naar generiek, zie hiervoor hoofdstuk 4.

Overige overwegingen bij substitutie:

1. Vanuit het oogpunt van patiëntvriendelijkheid is het niet raadzaam patiënten frequent over te zetten op (andere) generieke preparaten, dus van specialité naar generiek en omgekeerd, of van generiek naar generiek.
2. Elders in de wereld zijn *vervalste* geneesmiddelen via de apotheek verstrekt. In Nederland zijn soms partijen geneesmiddelen in de apotheek terechtgekomen die kortere of langere tijd buiten de reguliere distributieketen zijn geweest (bv. vanuit Nederland naar Afrika geëxporteerd en vervolgens in Nederland weer in de handel gebracht), en die daardoor *onbetrouwbaar* zijn geworden. Deze twee zaken staan los van de kwaliteit van generieke middelen op zichzelf. Desalniettemin kunnen patiënten deze twee zaken verwarren met generieke middelen, en om bovengenoemde redenen generieke middelen als onbetrouwbaar beschouwen. Bij het geven van informatie over substitutie is het raadzaam hiermee rekening te houden [8].
3. Bij aandoeningen zoals depressie of psychose, waarbij men nog wel eens wantrouwend tegenover medicatie staat, kan een ander uiterlijk van geneesmiddelen of een (vermeende) veranderde werking of bijwerking het vertrouwen verder schaden.
4. Hoewel op populatieniveau generieke producten en specialité's bioequivalent kunnen zijn, is het niet uitgesloten dat de verschillen in AUC tussen generiek en specialité binnen eenzelfde persoon aanzienlijk zijn. Mogelijk is dit een verklaring voor onverwachte problemen bij substitutie.

#### **4. Klachten uit de praktijk over substitutie**

Van een aantal geneesmiddelen zijn relatief veel of opvallende meldingen gedaan van problemen die zijn ontstaan na substitutie van specialité naar een generiek preparaat. Patiënten klaagden over een vermeend verminderd effect of over bijwerkingen.

In de meeste gevallen is er geen goede wetenschappelijke verklaring gevonden, maar dit neemt niet weg dat klachten van de patiënt wel altijd serieus genomen moeten worden. De keuze voor substitutie of resubstitutie dient per individu beoordeeld te worden.

Dit hoofdstuk geeft op alfabetische volgorde van stofnaam, een overzicht van de geneesmiddelen waarbij deze meldingen hebben plaatsgevonden.

#### 4.1 Isosorbinedinitraat (sublinguale tabletten)

##### *Wat is er gemeld?*

Bij het Lareb is een melding gedaan van een patiënt die opgenomen werd in het ziekenhuis met een acute aanval van angina pectoris. De patiënt had thuis een generieke sublinguale tablet isosorbinedinitraat ingenomen, dit had niet geleid tot vermindering van de klachten. De patiënt gebruikte eerder het specialité [9].

##### *Mogelijke verklaringen.*

De sublinguale tablet die deze patiënt had ingenomen bleek niet geheel uiteengevallen te zijn, hierdoor was een groot residu overgebleven. Weliswaar is er in-vitro geen verschil gevonden in uiteenvaltijd en oplosnelheid tussen generieke preparaten en het specialité, maar het is onduidelijk in hoeverre dit goede parameters zijn om een verklaring te geven voor de waargenomen in-vivo verschillen. Het CBG adviseert de generieke preparaten en het specialité niet onderling uit te wisselen [9].

#### 4.2 Methylfenidaat (Ritalin® tablet en methylfenidaat tablet)

##### *Wat is er gemeld?*

Bij het Lareb zijn 27 meldingen gemaakt van onverwachte therapeutische respons (zoals ineffectiviteit van het geneesmiddel) na substitutie van het specialité naar het generiek methylfenidaat [10]. Uit een enquête onder gebruikers van methylfenidaat bleek dat 49% van de ondervraagden de substitutie als onprettig had ervaren. Van deze patiënten vond 85% dat het generieke methylfenidaat minder goed werkzaam was dan Ritalin. Andere verschillen die opgemerkt werden door patiënten waren: een kortere werkingsduur, langere tijdsduur voordat de werking werd ervaren, meer bijwerkingen en verschillen in toedieningsvorm [11].

##### *Mogelijke verklaringen.*

Een goede verklaring ontbreekt. Uit een enquête onder gebruikers van methylfenidaat kwam naar voren dat de patiënten vooral ontevreden waren over de voorlichting en begeleiding bij de substitutie [11]. Mogelijk had dit invloed op de beleving van de patiënt wat betreft de werkzaamheid.

Indien er daadwerkelijk sprake is van een kortere werkingsduur, dient men zich te realiseren dat ADHD-gedrag bij kinderen die na schooltijd door het verkeer naar huis moeten, niet zonder risico's is.

Overigens is er een generiek product in de handel dat een '='-registratie is met Ritalin (zie hoofdstuk 3 paragraaf c) en dus volledig identiek. Dit generieke product is Methyلفenidaat HCl Sandoz tablet 10 mg.

#### 4.3 Omeprazol (Losec MUPS® en omeprazol capsules msr)

##### *Wat is er gemeld?*

Bij het Lareb zijn voor omeprazol in totaal 34 meldingen gemaakt van onverwachte therapeutische respons na geneesmiddelsubstitutie, waaronder een verlaagde respons [10]. Daarnaast gaven patiënten aan na substitutie twee tot drie keer zoveel te slikken als voorheen, voornamelijk vanwege een mindere werkzaamheid van het generieke middel [12,13]. In één casus werd de grootte van de generieke capsule aangewezen als oorzaak van het toegenomen gebruik van omeprazol. De patiënt in kwestie had moeite met het doorslikken van deze grote capsules en merkte dat de capsules al in de mond open gingen. Zekerheidshalve nam de patiënt een extra capsule omeprazol [13].

Uit de patiëntgegevens van vier apotheken in Rotterdam bleek in twee jaar tijd 20% van de patiënten te resubstitueren naar Losec® of over te stappen naar een andere protonpompremmer (bij de controlegroep met paroxetine was dit 1%) [12].

##### *Mogelijke verklaringen.*

Het IJsselland ziekenhuis heeft naar aanleiding van deze klachten een in-vitro dissolutie-onderzoek uitgevoerd met Losec en generieke preparaten van omeprazol. Uit de resultaten bleek dat de generieke preparaten een sneller afgiftepatroon hebben dan het specialité, maar dat alle preparaten uiteindelijk evenveel omeprazol afgeven. Mogelijk is dit verschil het gevolg van een verschil in maagzuurbestendige coatings. De generieke preparaten bleken niet sneller te ontleden of uiteen te vallen dan Losec® [12].

Het is echter de vraag in hoeverre een in-vitro gemeten verschil in afgiftepatroon een verklaring is voor de klachten uit de praktijk. Ten eerste is niet bekend of er een goede in vitro-in vivo-relatie bestaat, zodat niet bekend is of deze in vitro gegevens iets zeggen over mogelijke verschillen in vivo [14]. Ten tweede binden protonpompremmers irreversibel aan Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase. Hierdoor is er geen lineair verband tussen de plasmaconcentratie en het effect. Een verschil in afgiftesnelheid lijkt voor het klinisch effect gering te zijn [15].

#### 4.4 Parallele import van dermatica

Parallel geïmporteerde producten kunnen andere hulpstoffen bevatten dan de originele producten die in Nederland geregistreerd zijn. Daarnaast kunnen ook de kleur, vorm en afmeting verschillen van het Nederlandse specialité [16].

Het is niet uitgesloten dat dit bij dermatica tot een andere consistentie van het product kan leiden.

#### 4.5 Paroxetine (Seroxat® en paroxetinemesilaat)

##### *Wat is er gemeld?*

Van twee patiënten is beschreven dat zij klachten kregen na omzetting van het specialité (HCl-zout) naar een generiek product met de zoutvorm mesilaat. Deze klachten bestonden uit gegeneraliseerde jeuk, terugkeer van depressieve stoornis, misselijkheid en diarree. De

klachten verdwenen bij resubstitutie. Re-challenge bij één van de patiënten liet hetzelfde klachtenpatroon zien [17].

#### *Mogelijke verklaringen*

Een goede verklaring ontbreekt. Beide zoutvormen vallen in de maag direct en volledig uiteen in het geprotoneerde paroxetine- $H^+$  en het betreffende anion. Vervolgens zal het paroxetine- $H^+$  in de dunne darm worden gedeprotoneerd tot paroxetinebase, waarna het geabsorbeerd wordt. Tijdens de absorptie speelt de zoutvorm daarom geen rol meer, zodat dit geen verklaring van het optreden van de klachten kan geven [18].

## **5. Bio-equivalentie van de door het CBG geregistreerde middelen**

### **5.1. Uitgangspunt bij de registratie van generieke middelen**

Het uitgangspunt bij de registratie van generieke middelen is dat deze middelen een gelijkwaardige effectiviteit en veiligheid moeten hebben ten opzichte van het referentieproduct (= het specialité). Voor de registratie van generieke middelen is geen herhaling van de preklinische studies nodig, maar hoeft alleen te worden aangetoond dat het werkzame bestanddeel op dezelfde wijze en gedurende dezelfde periode in het lichaam op de plaats van werking komt als het specialité. Daarmee is aangetoond dat het generieke middel dezelfde werkzaamheid en veiligheid heeft als het specialité. Voor het vaststellen van gelijkwaardige effectiviteit gaat men ervan uit dat een vergelijkbare plasmaconcentratie-tijdcurve (= bio-equivalentie) leidt tot een vergelijkbare concentratie op de plaats van werking, hetgeen leidt tot een gelijkwaardige werking.

Generieke middelen moeten daarom aan bepaalde eisen betreffende bio-equivalentie voldoen om geregistreerd te kunnen worden. In Nederland hanteert het CBG sinds begin jaren '80 eisen betreffende bio-equivalentie. In de loop der jaren zijn deze eisen steeds verder aangescherpt. Generieke middelen die na 1985 zijn geregistreerd, zijn wat betreft bio-equivalentie volgens de strenge criteria beoordeeld zoals die tegenwoordig gelden. Deze middelen zijn dus bewezen bio-equivalent.

Aanvankelijk hanteerde het CBG zelf opgestelde eisen; sinds er Europese richtlijnen van kracht zijn (1991), worden deze door het CBG gehanteerd.

## **6. Middelen waarbij bio-equivalentie geen goede maat is voor een vergelijkbare effectiviteit en veiligheid**

### **6.1 Lokaal werkende middelen.**

Bij lokaal werkende middelen is opname in de systemische circulatie niet relevant voor het (lokale) effect. De systemische beschikbaarheid kan wel van belang zijn vanuit het oogpunt van veiligheid. Aangezien bio-equivalentie-onderzoek is gebaseerd op de systemische beschikbaarheid, is dit geen geschikte parameter om een vergelijkbare werkzaamheid vast te stellen.

Bij lokaal werkende middelen kan de effectiviteit en veiligheid worden beïnvloed door:

- verandering van de fysisch-chemische eigenschappen van het product
- verandering van de hulpstoffen, waardoor de penetratie van het werkzame bestanddeel kan wijzigen.

Een vergelijkbare effectiviteit en veiligheid dient daarom in principe te worden aangetoond door middel van klinische studies, hoewel andere typen studies ook wel geaccepteerd worden indien deze gevalideerd zijn [19].



*Het CBG heeft hierop een uitzondering gemaakt voor sommige mesalazine-bevattende producten. Bij de registratie van sommige generieke mesalazine-bevattende producten is wel gekozen voor het accepteren van bio-equivalentie-onderzoek, ondanks dat het een lokaal werkzaam middel is. Reden is dat de plasmaconcentratie van mesalazine en zijn primaire metaboliet goed te bepalen zijn en het niet goed mogelijk is klinische equivalentiestudies uit te voeren. Andere mesalazine-bevattende preparaten zijn op basis van andere vergelijkingsmethodes geregistreerd of zijn op eigen merites beoordeeld. Omdat in veel gevallen dus niet bekend is of het generieke mesalazinepreparaat bio-equivalent is met het innovator product, vermeldt het CBG in de delen IB: 'lokaal werkzame mesalazine-bevattende preparaten zijn onderling niet uitwisselbaar' [20].*

## 6.2 Biotechnologische geneesmiddelen

Met biotechnologische geneesmiddelen worden over het algemeen (al dan niet geglycosyleerde) eiwitten bedoeld, zoals agalsidase, bloedgroefactoren, groeihormoon (somatropine), insuline en interferon. Momenteel is een aantal dezelfde biotechnologische producten van verschillende innovatieve fabrikanten in de handel. Deze producten zijn op eigen merites beoordeeld. Inmiddels is ook het eerste generieke biotechnologische product ('biosimilar') in de Europese Unie geregistreerd, nl. Omnitrope® (somatostatine).

Bij biotechnologische producten kunnen variaties in het productieproces leiden tot veranderingen in de effectiviteit en veiligheid, die niet met bio-equivalentiestudies te detecteren zijn. Om een vergelijkbare effectiviteit en veiligheid te garanderen, gelden daarom andere eisen [21].

Wijziging in het productieproces kan leiden tot:

- verandering in de glycosylering van de eiwitten
- verandering in de vouwing van de eiwitten
- verandering in de aggregatie van de eiwitten

Dit kan vervolgens de receptorbinding of de immunogeniteit beïnvloeden, hetgeen gevolgen kan hebben voor de effectiviteit en de veiligheid.

Vanwege deze aspecten is het aannemelijk dat substitutie van biotechnologische producten (indien gelijkwaardigheid is aangetoond), eerder tot problemen leidt dan bij conventionele producten.

## 7. Juridische aspecten

In de Nederlandse farmaceutische wet- en regelgeving is niets specifiek geregeld omtrent substitutie; de regels die er zijn, zijn gevormd door de jurisprudentie. Hieronder volgt een overzicht van de juridische aspecten van substitutie.

Voor het beleid van de Inspectie voor de Gezondheidszorg betreffende substitutie wordt verwezen naar [22].

### 7.1 Toestemming van arts en patiënt nodig

Eén van de juridische aspecten van substitutie is de vraag of de apotheker onrechtmatig handelt ten opzichte van de arts en/of de patiënt.

Daarover heeft het Hof Leeuwarden bepaald dat de apotheker zich ervan moet vergewissen dat de patiënt, evenals de arts, met de substitutie akkoord gaat. De apotheker mag niet op

eigen gezag afwijken van het recept. Als de arts en patiënt toestemming geven, mag de apotheker het merkgeneesmiddel wel vervangen. Als een arts een merkgeneesmiddel voorschrijft met daarbij de vermelding van het ®-teken, dient de apotheker zich ervan te onthouden een generiek middel af te leveren, tenzij zowel aan degene aan wie het product wordt afgeleverd als aan de voorschrijvend arts expliciet om toestemming voor substitutie wordt gevraagd en verkregen en de apotheker dit kan aantonen.

Volgens het Hof volgt uit artikel 26a Besluit Uitoefening Artsenijbereidkunst bepaaldelijk dat de apotheker zowel jegens de arts die het recept heeft uitgeschreven, als jegens de patiënt te wiens behoefte het is uitgeschreven, gehouden is het product af te leveren dat in het recept is voorgeschreven, tenzij hij zich ervan heeft vergewist dat zowel de arts als de patiënt met de aflevering van een vervangend geneesmiddel akkoord gaat. Artikel 26a slaat echter alleen op apotheekbereidingen.

De Voorzieningen(kortgeding)rechter te Den Haag heeft in een drietal procedures, aangespannen door de farmaceutische industrie tegen de nieuwe tariefmaatregel voor apotheekhoudenden van het CTG op 29 augustus 2003, geoordeeld dat de patiënt in zijn algemeenheid gezegd tegenover de apotheker recht heeft op aflevering van het geneesmiddel dat de arts heeft voorgeschreven.

Verzet de arts of de patiënt zich tegen de substitutie, dan handelt de apotheker onrechtmatig ten opzichte van de arts of de patiënt indien hij of zij toch substitueert.

#### 7.2 Mogelijkheden voor toestemming van de arts

Aangezien het niet praktisch is om voor elke substitutie contact te zoeken met de voorschrijver, is er wel een mogelijkheid om dit op een andere manier te regelen.

Er kunnen bijvoorbeeld afspraken worden gemaakt (bv. binnen het FTO en FTTO) welke geneesmiddelen wel en niet gesubstitueerd mogen worden, zowel bij nieuwe als bij bestaande medicatie. Het verdient aanbeveling deze afspraken schriftelijk vast te leggen.

#### 7.3 Mogelijkheden voor toestemming van de patiënt

Voor substitutie is eveneens toestemming van de patiënt nodig. Met goede informatie en uitleg kan dit van veel patiënten verkregen worden. Ter ondersteuning kan schriftelijk voorlichtingsmateriaal worden meegegeven, zoals de folder 'Hetzelfde medicijn in een ander jasje' van DGV. Ook kan gewezen worden op de informatie die op [www.apotheek.nl](http://www.apotheek.nl) staat.

#### 7.4 Toestemming fabrikant niet nodig

Een ander juridisch aspect van substitutie is de vraag of de apotheker onrechtmatig handelt ten opzichte van de producent/importeur (merkhouders). De producent/importeur kan aan de niet-naleving van het voorschrift op het recept geen aanspraak ontlenen. Er is dus geen sprake van een onrechtmatige daad van een substituerende apotheker jegens de producent/importeur.

#### 7.5 Merkenrecht

Voor de apotheker geldt dat hij geen inbreuk pleegt op het merkenrecht (Benelux Merkenwet = BMW), indien hij bij substitutie mededeelt of anderszins duidelijk maakt dat hij niet het merkgeneesmiddel maar een ander geneesmiddel aflevert. Dat is in 1984 bepaald door het Benelux Gerechtshof in de Tanderil®-zaak.

#### 7.6 Parallelimport

De apotheker mag het specialité vervangen door een parallel geïmporteerd geneesmiddel. Dit kan worden geconcludeerd uit de uitspraak van het Hof van Justitie EG waarin bepaald is dat de merk- of octrooihouder niet met succes een beroep kan doen op zijn merk- of octrooirecht om de invoer van het geneesmiddel uit een andere EG-lidstaat tegen te houden, indien het in

die of een andere EG-lidstaat door of met toestemming van de merk- of octrooihouder in de handel is gebracht (uitputtingsbeginsel). Deze parallelimport vindt zijn oorzaak in prijsverschillen tussen de lidstaten.

#### 7.7 Farmaceutische vorm

De farmaceutische vorm als zodanig is nog geen onderwerp geweest van een substitutiezaak. Het is wenselijk dat afleveraar en voorschrijver overleg plegen bij wijziging van de farmaceutische vorm.

#### 7.8 Vermelding op etiket

De Voorzieningen(kortgeding)rechter van de Rechtbank Rotterdam heeft bij vonnis van 7 november 2003 bepaald dat een apotheker op het etiket niet de merknaam mag vermelden in de zin "simvastatine = Zocor", omdat de apotheker dan richting merkhouders merkinbreuk pleegt.

De Voorzieningen(kortgeding)rechter te Amsterdam heeft in een vonnis van 29 januari 2004 ook bevestigd dat vermelding op het etiket van de merknaam niet is toegestaan als het generiek wordt afgeleverd.

#### 7.9 Positie van de voorschrijver

Ook de positie van de voorschrijvende arts in verband met substitutie is onderwerp geweest van een procedure. De Hoge Raad heeft geoordeeld dat de voorschrijver geen inbreuk maakt als hij de volgende receptformulering gebruikt:

R/ bij voorkeur (merknaam) of anders (soortnaam), of  
R/ bij voorkeur (merknaam 1), anders (merknaam 2).

#### 7.10 Zorgverzekeraars

Er zijn zorgverzekeraars die in de contracten met apotheken de apotheken ruimte geven om te substitueren. Zij stellen dat een ® op het recept alleen niet voldoende is om het merkproduct af te leveren, maar dat er een uitleg bij dient te staan.

Dit komt echter niet overeen met de beschikbare jurisprudentie. Er dient altijd toestemming te zijn van zowel de voorschrijver als de patiënt, zie hierboven paragraaf 1-3 van dit hoofdstuk. Bovendien dient de zorgverzekeraar deze afspraak ook met de voorschrijvend arts gemaakt te hebben, het heeft geen zin om dit alleen in de contracten met apotheken op te nemen.

## 8. Literatuur

1. Dingemans C, Raap G. Voorschrijven op Stofnaam, projectverslag. DGV/LHV z.j..
2. De Smet PAGM. Leidraad Geneesmiddelsubstitutie, een medisch farmaceutische notitie. KNMP Den Haag 1990.
3. Farmacotherapeutisch Kompas 2004. College voor Zorgverzekeringen Diemen.
4. Metoprololi succinas: brief van Sandoz aan WINAp d.d. 1 juni 2006  
Metoprolol succinaat Sandoz: brief van Sandoz aan WINAp d.d. 18 augustus 2006
5. Van Hest RM, Van Gelder T. Formuleringen ciclosporine niet zonder meer uitwisselbaar. Pharm Weekbl 2004;139(49):1643-7.
6. Stephan Pollard FRCS et al. A Pharmacokinetic and Clinical Review of the Potential Clinical Impact of Using Different Formulations of Cyclosporin A. Clin Therapeutics 2003;25(6):1654-69.
7. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO model list of essential medicines immediate release, solid oral forms. WHO Working document QAS/04.109

8. Inspectie voor de Gezondheidszorg. Echt of namaak? Inspectie bezorgd over valse en onbetrouwbare geneesmiddelen. Pharm Weekbl 2003;138(51/52):1811.
9. Wesseling AIM. Risico van verminderde werkzaamheid door niet volledig uiteenvallen van sublinguale isosorbidedinitraatabletten. Gebu 2005;39(4):45.
10. www.lareb.nl bijwerkingendatabank, methylfenidaat en omeprazol. Geraadpleegd op 19 mei 2006.
11. Van Hulten R, Winters NA, Van der Wal S. Patiënt ontevreden met substitutie van Ritalin. Pharm Weekbl 2005;140(7):233.
12. Tahmassian R, Van der Zee PH. Generiek omeprazol heeft andere afgifte dan specialité. De patiënt had toch gelijk. Pharm Weekbl 2005;140(26/27):877-8.
13. Mulder CJ. Generiek omeprazol. GastroActueel 2005;9(2).
14. Kubbinga ME, Van Riet-Nales DA, Welink J, Lekkerkerker JFF. Het gelijk van de patiënt. Pharm Weekbl 2005;140(30/31):935.
15. Grandia L. Omeprazol generiek niet inferieur. Pharm Weekbl 2004;139(49):1637.
16. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98
17. Vergouwen ACM, Bakker A. Bijwerkingen na overstappen op een ander generiek preparaat van paroxetine: paroxetine-mesilaat in plaats van paroxetine-HCl-hemihydraat. NTvG 2002;146(17):811-12.
18. Meijer R, Lekkerkerker F. Terecht geregistreerd. Paroxetinemesylaate in Nederland. PW 2003; 138(26): 902.
19. Note for Guidance on the Clinical Requirements for Locally Applied, Locally Acting Products containing known Constituents. EMEA/CPMP/EWP/239/95
20. Olling M, Lekkerkerker JFF. Generieke maagsapresistente mesalazineproducten. Over registratie en uitwisselbaarheid. Pharm Weekbl 2002;137(13):467-9.
21. Guideline on comparability of Medicinal Products containing Biotechnology-derived Proteins as Active Substance. EMEA/CPMP/3097/02/Final.
22. Inspectie voor de Gezondheidszorg. Beleid bij substitutieproblemen; inspectie houdt vast aan farmacotherapeutische benadering. Pharm Weekbl 2003;138(51/52):1806-7.

## Afkortingenlijst

CBG	= College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CHMP	= Committee for Medicinal Products for Human Use (was t/m 24 april 2004 CPMP)
CPMP	= Committee for Proprietary Medicinal Products
CTG	= College Tarieven Gezondheidszorg
DGV	= Doelmatige Geneesmiddelen Voorziening
EMA	= European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (voorheen European Medicine Evaluation Agency)
FDA	= Food and Drug Administration
FT(T)O	= Farmacotherapeutisch (transmuraal) overleg
KNMP	= Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
LHV	= Landelijke Huisartsen Vereniging
RVG	= Register van Geneesmiddelen
SFK	= Stichting Farmaceutische Kengetallen

## Bijlage 1. Eisen van de Europese registratie-autoriteiten betreffende bio-equivalentie

### Farmaceutische vormen waarbij bio-equivalentie-onderzoek wordt vereist.

De CHMP heeft richtlijnen opgesteld betreffende het bio-equivalentie-onderzoek<sup>3</sup>. Deze richtlijnen zijn bindend voor alle lidstaten van de Europese Unie en worden dus ook door het CBG gehanteerd. Deze richtlijn vermeldt dat bio-equivalentiestudies nodig zijn als er een risico is dat mogelijke verschillen in biologische beschikbaarheid kunnen leiden tot therapeutische verschillen. Vervolgens wordt een aantal situaties genoemd waarbij bio-equivalentie-onderzoek al dan niet vereist is.

In de praktijk wordt echter vrijwel altijd bio-equivalentie-onderzoek gevraagd voor de registratie van generieke middelen, ook al zou dat volgens de richtlijn van de CHMP niet strikt noodzakelijk zijn.

In tabel 1A worden de farmaceutische vormen genoemd waarbij de CHMP bio-equivalentie-onderzoek eist.

De FDA hanteert andere eisen betreffende bio-equivalentie-onderzoek. Een overzicht hiervan is opgenomen in bijlage 2.

Tabel 1A. Farmaceutische vormen waarbij bio-equivalentiestudies *wel* zijn vereist:

<b>toedieningsweg</b>	<b>farmaceutische vormen</b>
oraal	suspensies en vaste toedieningsvormen (niet met gereguleerde afgifte of maagsapresistent); op grond van bepaalde eigenschappen van het werkzaam bestanddeel zou vrijstelling van bio-equivalentie-onderzoek aangevraagd kunnen worden, maar in de praktijk komt dit vrijwel nooit voor
oraal	maagsapresistente preparaten
oraal	preparaten met gereguleerde afgifte
cutaan	transdermale preparaten
	overige niet-oraal toegediende preparaten (zonder gereguleerde afgifte) met systemische werking
lokaal	middelen met een lokale werking (hierbij worden andere studies vereist, aangezien bio-equivalentiestudies hierbij niet valide zijn)
parenteraal	overige oplossingen, indien er verschillen zijn wat betreft: <ul style="list-style-type: none"><li>- het soort oplosmiddel (olie, water)</li><li>- de sterkte</li><li>- de hulpstoffen</li></ul>

Tabel 1B. Farmaceutische vormen waarbij bio-equivalentiestudies *niet* zijn vereist:

<b>toedieningsweg</b>	<b>farmaceutische vorm</b>
oraal	oplossingen, indien geen hulpstof aanwezig is die: <ul style="list-style-type: none"><li>- de absorptie beïnvloedt</li><li>- de passagetijd door het maagdarmlkanaal beïnvloedt</li><li>- de stabiliteit van het werkzame bestanddeel beïnvloedt</li></ul> <i>grote verschillen in de hoeveelheid sorbitol in een oplossing kan vanwege de osmotische werking invloed hebben op de bio-equivalentie. Hier wordt bij registratie rekening mee gehouden.</i>
intraveneus	waterige oplossingen
parenteraal	overige oplossingen, indien het generieke product vergelijkbaar is

<sup>3</sup> Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98

	wat betreft: - het soort oplosmiddel (olie, water) - de sterkte - de hulpstoffen
per inhalatie	inhalatiegassen

Tabel 1C. Eigenschappen die de voorspellende waarde van bio-equivalentie-onderzoek kunnen verminderen

eigenschap	voorbeeld
er ontstaan één of meer actieve metabolieten	
de werking is niet afhankelijk van de plasmaconcentratie	irreversibele binding aan receptoren

#### Eisen betreffende bio-equivalentie

De EMEA en de FDA beschouwen producten als bio-equivalent indien een farmaceutisch equivalent of een farmaceutisch alternatief op basis van dezelfde molaire dosis, een vergelijkbare snelheid en mate van beschikbaarheid op de plaats van werking geven, en dus een vergelijkbare effectiviteit en veiligheid.

Farmaceutische equivalenten zijn producten met dezelfde werkzame stof, dezelfde sterkte en dezelfde farmaceutische vorm (= tablet, tablet mga, tablet msr etc.).

Farmaceutische alternatieven zijn producten met dezelfde werkzame stof en/of een andere zoutvorm, en/of een andere sterkte en/of een andere farmaceutische vorm.

Parameters waarmee de biologische beschikbaarheid gekarakteriseerd kunnen worden zijn:

- $AUC_1$  of  $AUC_\infty$
- $C_{max}$
- $t_{max}$
- $Ae_1$  of  $Ae_\infty$

Bij bio-equivalentie-onderzoek wordt het te onderzoeken product vergeleken met een innovatorproduct.

Producten worden als bio-equivalent beschouwd, als het 90%-betrouwbaarheidsinterval van de AUC-ratio en de  $C_{max}$  ligt binnen 80-125% van het referentieproduct. Indien het *betrouwbaarheidsinterval* binnen deze grenzen valt, betekent dit dat het *gemiddelde* veel minder zal afwijken van de waarde gevonden bij het innovatorproduct. In de VS blijkt dat van 80% van de geregistreerde generieke producten de *gemiddelde* AUC en  $C_{max}$  5% of minder afwijkt van het innovatorproduct<sup>4</sup>.

Bij stoffen met een smalle therapeutische breedte kunnen deze grenzen worden versmald. Momenteel zijn er binnen de EU geen middelen geregistreerd waarvoor smallere grenzen worden gehanteerd.

In sommige andere gevallen kunnen deze grenzen worden verbreed tot bijvoorbeeld 75-133%, bijvoorbeeld als is aangetoond dat de individuele spreiding in de absorptie groot is.

Het bepalen van de  $t_{max}$ -ratio is alleen zinvol indien een snelle afgifte of een snelle intrede van werking klinisch relevant is of tot bijwerkingen leidt. Indien bij de aanvraag tot registratie een

<sup>4</sup> Henderson JD, Esham, RH. Generic Substitution: Issues for Problematic Drugs. South Med J 2001;94(1):16-21

specifieke claim met betrekking tot de  $t_{\max}$  wordt gedaan, wordt deze parameter bij de registratie in overweging genomen.



## Bijlage 2. Eisen van de FDA betreffende bio-equivalentie

De FDA hanteert andere normen betreffende bio-equivalentie<sup>5</sup> dan de EMEA. Hoewel de richtlijn van de FDA in Europa niet vigerend is, is het toch informatief hiervan kennis te nemen.

Een overzicht van de farmaceutische vormen waarbij bio-equivalentiestudies vereist zijn en van de eigenschappen van de stof waarbij het risico op bio-inequivalentie is verhoogd, zijn weergegeven in de tabellen 2A en 2B.

Tabel 2A. Farmaceutische vormen waarbij de FDA bio-equivalentiestudies vereist.

toedieningsweg	farmaceutische vormen
oraal	oplossing, elixir, stroop of tinctuur, indien geen hulpstof aanwezig is die: - de absorptie beïnvloedt
oculair, auriculair	oplossing
cutaan, nasaal, tracheaal	oplossing, onder voorwaarde dat: - geen hulpstof aanwezig is die in geval van systemische werking de absorptie kan beïnvloeden - die in geval van lokale werking de lokale beschikbaarheid kan beïnvloeden
parenteraal	oplossing voor injectie
per inhalatie	inhalatiegassen

Tabel 2B. Eigenschappen van de stof zelf die volgens de FDA het risico op bio-inequivalentie verhogen.

eigenschappen	definitie van eigenschap
smalle therapeutische breedte	de ratio tussen de minimum concentratie waarbij toxiciteit en effectiviteit optreedt is minder dan 2 óf de ratio LD <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub> is minder dan 2
steile dosis-werkingscurve	
lage oplosbaarheid in water	dwz. lager dan 5 mg/ml, of indien oplossen in de maag bepalend is voor de absorptie, een oplosbaarheid waarbij het volume nodig voor oplossen vele malen groter is dan het volume van de maag
lage oplossnelheid	minder dan 50% in 30 min
de deeltjesgrootte of het deeltjesoppervlak is cruciaal voor de biologische beschikbaarheid	
bepaalde fysisch-chemische structuren die slecht oplossen, zoals complexen, kristalvormen etc.	
een grote hoeveelheid hulpstof ten opzichte van de hoeveelheid werkzame stof	de ratio hulpstof:werkzame stof is meer dan 5:1
bepaalde hulpstoffen, zoals hydrofiele of hydrofobe	

<sup>5</sup> Bioavailability and Bioequivalence requirements. FDA 21CFR320, April 1 2003.

hulpstoffen of bevochtigers die als absorptiebevorderaars zijn toegevoegd of die op andere wijze met de absorptie interfereren	
de absorptie vindt plaats in een specifiek gedeelte van het maagdarmkanaal	
de absorptie is minder dan 50%	
een groot "first-pass"-effect	
een snelle dissolutie en absorptie zijn nodig voor effectiviteit	
de werkzame stof is instabiel in een bepaald gedeelte van het maagdarmkanaal	
niet-lineaire kinetiek, zoals bij een verzadigbaar metabolisme	