

GENERIEKEN: ENKELE COMMENTAREN

In dit artikel wordt aandacht besteed aan een aantal aspecten rond generieken, in het bijzonder kostprijs, therapietrouw, bio-equivalentie en klinische equivalentie. Bij de goedkeuring van een generiek wordt er over gewaakt dat de biologische beschikbaarheid gelijkwaardig is aan deze van het referentiemiddel, de originele specialiteit ten opzichte waarvan de generiek zich positioneert (“bio-equivalentie”). Bio-equivalentie betekent in principe klinische equivalentie, en dit wordt ondersteund door recente gegevens. Signalen van problemen bij overschakelen van een originele specialiteit naar een generiek, zijn niet altijd te verklaren. Bij voorschrijven van een generiek of bij overschakelen zijn overleg en samenspraak met de patiënt essentieel om verwarring en wantrouwen te voorkomen. Overschakelen gebeurt beter niet voor geneesmiddelen met een nauwe therapeutische-toxische zone.

Generieken: goedkoper

Generieken zijn bijna altijd goedkoper dan originele specialiteiten, en dit is voor de patiënten een voordeel, zeker als ze een beperkt inkomen hebben.

Op het ogenblik van de aanvaarding tot terugbetaling moet een generisch geneesmiddel minstens 30% goedkoper zijn dan het referentiemiddel, de originele specialiteit ten opzichte waarvan de generiek zich positioneert. Terugbetaalde generieken zijn per definitie “goedkope geneesmiddelen”, aangeduid met het symbool \ominus op onze website. Het prijsverschil ten opzichte van het referentiemiddel kan in de loop van de tijd wijzigen, ten gevolge van vrijwillige prijsdalingen en/of door de overheid opgelegde maatregelen. Zo is het mogelijk dat, ten gevolge van wettelijke bepalingen, de originele specialiteit even goedkoop of zelfs goedkoper wordt dan de generiek, zonder dat aan de originele specialiteit het symbool \ominus wordt toegekend.

Generieken: betere therapietrouw?

Uit een Noord-Amerikaanse studie blijkt dat het voorschrijven van voor de patiënt goedkopere geneesmiddelen de therapietrouw verbetert in vergelijking met voor de

patiënt duurdere alternatieven [*Arch Intern Med* 2006;166:332-7]. Toch moet men zich ervan bewust zijn dat deze bevinding in de Verenigde Staten niet noodzakelijk relevant is voor het gebruik van geneesmiddelen in ons land.

Bio-equivalentie

De term “generisch geneesmiddel” is voor België wettelijk duidelijk omschreven. Een generisch geneesmiddel moet (1) hetzelfde actieve bestanddeel en dezelfde sterkte per eenheid bevatten als het referentiemiddel (d.w.z. chemisch equivalent zijn), (2) dezelfde farmaceutische vorm en toedieningsweg hebben, en (3) een gelijkwaardige biologische beschikbaarheid (d.w.z. hetzelfde plasmaconcentratie-tijdsprofiel) hebben als deze van het referentiemiddel (d.w.z. dat ze bio-equivalent zijn).

Om de bio-equivalentie na te gaan worden de geometrische gemiddelden¹ van een aantal farmacokinetische parameters (o.a.

¹ Het geometrisch gemiddelde (syn. meetkundig gemiddelde) van n getallen wordt berekend door de getallen met elkaar te vermenigvuldigen, en vervolgens van het product de n -de machtswortel te nemen.

Area Under the Curve of AUC, en maximale plasmaconcentratie of C_{max}) van de twee geneesmiddelen vergeleken. Bij een identieke biologische beschikbaarheid is de verhouding $AUC_{\text{generiek}}/AUC_{\text{referentie}}$ en $C_{\text{max}}_{\text{generiek}}/C_{\text{max}}_{\text{referentie}}$ gelijk aan 1 (dus 100%). Twee geneesmiddelen zijn bio-equivalent wanneer de 90%-betrouwbaarheidsintervallen rond deze verhoudingen zich situeren tussen 80 en 125% (uitzonderlijk tussen 75 en 133%). Voor geneesmiddelen met een nauwe therapeutische-toxische zone (d.w.z waar de toxische dosis dicht bij de werkzame dosis ligt) eist het Europese Geneesmiddelenagentschap meestal een smallere marge voor de 90%-betrouwbaarheidsintervallen (meestal een marge van 90 tot 111%). Voor meer informatie in verband met bio-equivalentie, zie *Guideline on the investigation of bioequivalence* (CHMP) www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/140198enrev1.pdf. Deze gegevens worden nagegaan bij de registratie van het geneesmiddel. [Zie ook website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten www.fagg.be, klik rechts op “Originele en generische geneesmiddelen”]

Er dient te worden opgemerkt dat de generiek wel op een aantal punten kan verschillen van het referentiemiddel, bijvoorbeeld qua kleur, vorm, hulpstoffen of fabricageprocedé. Het is aangewezen de aanwezigheid van hulpstoffen (bv. kleurstoffen) na te gaan bij de (zeldzame) patiënten met antecedenten van allergie op dergelijke middelen. Wie wil overschakelen van een originele specialiteit naar een generiek (of omgekeerd), of van de ene generiek naar de andere, moet met al deze elementen rekening houden [zie Folia februari 2006].

Klinische equivalentie

Wanneer twee geneesmiddelen bio-equivalent zijn, m.a.w. wanneer hun plasmaconcentratie-tijdsprofiel gelijkwaardig is, zijn ze in principe klinisch equivalent. Toch stellen sommigen zich nog de vraag in hoeverre bio-equivalentie altijd klinische equivalentie inhoudt. Dit werd onderzocht in een meta-analyse van 47 studies (38 studies waren gerandomiseerd; de studies waren meestal kleinschalig en hadden zelden harde eindpunten) waarin effect en veiligheid van generieken werden vergeleken met deze van originele specialiteiten in het cardiovasculaire gebied [JAMA 2008;300:2514-26, met bespreking in EBM 2009;14:81]. Er werd klinische equivalentie vastgesteld tussen generieken en originele specialiteiten voor β -blokkers, diuretica, calciumantagonisten (met soms wel een zeker verschil, bv. voor het PR-interval op ECG, dat echter als weinig relevant werd beschouwd), anti-aggregantia, statines, ACE-inhibitoren, α -blokkers.

Argwaan in vele editoriales

De auteurs van de hierboven vermelde JAMA-studie vergeleken ook de conclusie van hun meta-analyse, namelijk dat generieken niet inferieur zijn aan originele specialiteiten, met wat daarover wordt geschreven in editoriales. In 53% van de 43 geanalyseerde editoriales werd een negatieve commentaar gegeven in verband met het voorschrijven van generieken. Duidelijke argumentatie voor deze negatieve kritiek ontbrak echter, en factoren zoals anekdotische ervaring en eventuele belangenconflicten – die praktisch nooit werden vermeld in de editoriales – kunnen een rol spelen.

Een aantal concluderende commentaren

Sporadisch worden problemen gesignaleerd bij overschakelen van een originele specialiteit naar een generiek (bv. heroptreden van de symptomen van de ziekte waarvoor het geneesmiddel wordt toegediend, of optreden van ongewenste effecten). Een verklaring is niet altijd te vinden. Zeker kunnen factoren zoals de kleur of de vorm van het geneesmiddel een psychologische invloed hebben op de manier waarop behandeling met een generiek door de patiënt aanvaard wordt. Bij voorschrijven van een generiek zijn overleg en samenspraak met de patiënt dan ook essentieel om verwarring of wantrouwen, die niet bevorderlijk zijn voor de therapietrouw, te voorkomen.

Voor geneesmiddelen met een nauwe therapeutische-toxische zone gebeurt overschakelen (van originele specialiteit naar generiek of omgekeerd) beter niet. Indien toch wordt overgeschakeld, moet dit voorzichtig gebeuren. In ieder geval is het raadzaam om in dat geval de patiënt frequenter op te volgen om eventuele individuele verschillen in antwoord tijdig te herkennen [zie Folia februari 2006].

Nuttige referentie

Bogaert M en Chevalier P. De klinische equivalentie van generieken. *Minerva* 2008;8:41

Lezersbrief

SUBSTITUTIEBEHANDELING BIJ OPIAATVERSLAVING

Naar aanleiding van het artikel “Substitutiebehandeling bij opiaatverslaving” verschenen in de Folia van november 2009, wordt ons opgemerkt dat een aantal artsen die methadon voorschrijven in het kader van substitutiebehandeling, daarbij ook gemakkelijk een benzodiazepine (o.a. diazepam, flunitrazepam, soms in zeer hoge doses) of meer zelden methylfenidaat voorschrijven.

- Experts in de aanpak van opiaatverslaving merken op dat het belangrijk is bij deze populatie nog meer dan anders sober te zijn in het voorschrijven van benzodiazepines. Indien er reeds benzodiazepine-

afhankelijkheid bestaat, wordt aangeraden zo laag mogelijk te doseren. Flunitrazepam geeft frequent aanleiding tot misbruik bij drugverslaafden, en wordt daarom best volledig gemeden bij deze populatie.

- Er blijkt bij mensen met ADHD frequenter drugverslaving op te treden. Of het combineren van substitutiebehandeling (met methadon) en een behandeling met methylfenidaat doeltreffend zou zijn en de voordelen ervan zouden opwegen tegen de nadelen (methylfenidaatmisbruik als amfetamine in een polytoxicomane populatie) is klinisch niet geweten en vergt verder onderzoek.