

Generieke geneesmiddelen substitutie en therapietrouw

B.L.G. van Wijk ^{ab*} en A. de Boer ^c

^a Epidemioloog/postdoctoraal onderzoeker, Afdeling Farmaco-epidemiologie & Farmacotherapie, Universiteit Utrecht.

^b Openbaar apotheker, Apotheek Oudenbosch.

^c Arts/epidemioloog/klinisch farmacoloog, hoogleraar farmacotherapie, Afdeling Farmaco-epidemiologie & Farmacotherapie, Universiteit Utrecht.

* Correspondentie: b.l.g.vanwijk@uu.nl.

Kernpunten

- Het gebruik van generieke geneesmiddelen kent ten minste drie mogelijke bezwaren: bio-inequivalentie, overdosering door verwarring en verminderde therapietrouw.
- Bio-inequivalentie speelt met name een rol bij geneesmiddelen met een smalle therapeutische marge.
- Over overdosering door verwarring is geen literatuur beschikbaar.
- Er zijn twee studies beschikbaar waarin het effect van het gebruik van generieke geneesmiddelen op therapietrouw beschreven wordt; er zijn geen aanwijzingen voor een negatief effect.

De generieke geneesmiddelenmarkt groeit sterk. In 2004 was de wereldwijde omzet \$ 58 miljard en voor 2009 is de verwachting dat de omzet zal groeien tot ongeveer \$ 94 miljard [1]. De gemiddelde generiekesubstitutiegraad in Nederland is 85% [1]. Dit betekent dat generieke geneesmiddelen meer dan de helft (51%) van het totale volume aan geneesmiddelen uitmaken. Daar staat tegenover dat generieke geneesmiddelen verantwoordelijk zijn voor slechts 19% van de totale kosten aan geneesmiddelen [2].

Maar naast het economische voordeel kleven mogelijk bezwaren aan het gebruik van generieke geneesmiddelen. Dit commentaar heeft tot doel de huidige kennis omtrent de mogelijke bezwaren van generieke substitutie te bespreken, met de meeste aandacht voor de gevolgen voor de therapietrouw. Therapeutische substitutie valt buiten het bestek van dit artikel.

Bio-equivalentie

Het eerste bezwaar betreft bio-equivalentie of beter bio-inequivalentie. Dit aspect komt terug in de definitie van een generiek geneesmiddel van de World Health Organization: "A generic drug is a pharmaceutical product, usually intended to be interchangeable with an innovator product, that is manufactured without a license from the innovator company and marketed after the expiry date of the patent or other exclusive rights" [3]. Het cursieve gedeelte van de definitie refereert aan het concept van bio-equivalentie. Met bio-equivalentie wordt bedoeld dat als twee farmaceutisch equiva-

Abstract

Generic substitution and therapy adherence

Generic substitution is an important instrument to decrease the costs of pharmaceuticals. The aim of this comment is to describe potential concerns of generic substitution: the absence of bioequivalence, confusion leading to overdose, and non-adherence. In this paper, the focus is placed on the consequences for adherence. Two studies were identified that studied the association between generic substitution and adherence. A study from the USA demonstrated that there is no substantial difference in adherence between patients that initiate chronic treatment with generic drugs compared to brand drugs. A Dutch study showed that there is no difference in adherence between substituted and non-substituted users of brand antihypertensive drugs. In addition, there were no differences in cardiovascular hospitalizations. Although more research is needed, it seems justified to conclude that there is currently no evidence that the use of generic drugs leads to a decrease in adherence or an increase in hospitalizations. Thus, with adequate patient education, generic substitution remains an important instrument to decrease the costs of pharmaceutical care.

PW Wetenschappelijk Platform. 2009;3(1):2-3

lente producten overeenkomende plasmaconcentratie-tijdprofielen hebben, er geen reden is te veronderstellen dat vervanging van het ene product door het andere tot een verschil in werkzaamheid en veiligheid kan leiden, onafhankelijk van de hulpstoffen. Hoewel dit concept logisch lijkt, erkent bijvoorbeeld de Australian Medical Association het pas sinds 2003 [4]. Voor ons betoog gaan we ervan uit dat het concept zinvol is.

Generieke middelen die ten opzichte van het merkpreparaat een afwijkend plasmaconcentratie-tijdprofiel hebben, worden niet geregistreerd. Voor de registratie van generieke geneesmiddelen hanteert het European Medicines Agency of het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen dat de uitersten (niet het gemiddelde!) van het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de *area under the curve* (AUC) en de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) niet buiten 80-125% van de AUC en C_{max} van het spécialité mogen liggen. Deze ruime grenzen kunnen op individueel niveau toch aanleiding geven voor therapeutische verschillen tussen geneesmiddelen, waardoor substitutie bij gebruikers van merkgeneesmiddelen tot problemen zou kunnen leiden. Deze verschillen zijn met name van belang bij geneesmiddelen met een smalle therapeutische marge. De KNMP geeft in haar *Handleiding Geneesmiddelen substitutie* aan bij welke geneesmidde-

len hiervan sprake is en waarbij dus voorzichtigheid geboden is [5]. Voorbeelden zijn fenprocoumon en digoxine. De literatuur hierover is beperkt tot casuïstiek.

Overdosis door verwarring

Het tweede bezwaar van het gebruik van generieke geneesmiddelen is het probleem van verwarring die tot overdosering kan leiden. Als de apotheek een generiek geneesmiddel aflevert, zou de patiënt kunnen denken dat hij dit geneesmiddel moet gebruiken samen met het merkgeneesmiddel dat hij nog thuis heeft. Een dosisverduubeling is het gevolg. Over dit probleem is helaas geen literatuur beschikbaar.

Daarnaast lijkt het relatief eenvoudig aan een patiënt uit te leggen dat het nieuwe generieke geneesmiddel een vervanging is van het merkgeneesmiddel dat de patiënt nog steeds thuis heeft, en dat hij het merkgeneesmiddel eerst moet opmaken voor hij met het generieke geneesmiddel kan beginnen.

Verminderde therapietrouw

Het derde bezwaar is de mogelijkheid dat de therapietrouw vermindert door prescriptie en gebruik van generieke geneesmiddelen. De belangrijkste oorzaak hiervan zijn zorgen over samenstelling en kwaliteit. De verpakking van generieke geneesmiddelen ziet er meestal eenvoudig uit en de toedieningsvorm kan andere hulpstoffen bevatten. Het negatieve beeld kan ontstaan dat het om 'namaak'-geneesmiddelen gaat. Ook weten sommige patiënten dat India en China generieke geneesmiddelen produceren. China is de laatste tijd regelmatig in het nieuws geweest vanwege imitaties van producten (waaronder geneesmiddelen) met onvoldoende kwaliteit. Daarnaast kan – indien de merknaam voorgeschreven is – de naam van het afgeleverde geneesmiddel verschillen van de naam van het geneesmiddel op het recept. Van artsen is bekend dat zij voorname-lijk de namen van merkgeneesmiddelen in de pen hebben [6].

In de literatuur zijn slechts twee studies terug te vinden waarin de invloed van generieke substitutie op de therapietrouw van patiënten onderzocht is. Het doel van de eerste studie was ondermeer te onderzoeken of de therapietrouw gedurende het eerste jaar na de start van een chronische behandeling met merkgeneesmiddelen hoger was dan met de overeenkomstige generieke geneesmiddelen [7]. Uit dit onderzoek bleek dat de gemiddelde therapietrouw van patiënten die startten met generieke geneesmiddelen, 2,0% hoger was dan die van patiënten die startten met merkgeneesmiddelen, ook na correctie voor bijbetaling. De conclusie was dat de therapietrouw met generieke geneesmiddelen in ieder geval niet slechter was dan therapietrouw met merkgeneesmiddelen.

De tweede studie is een Nederlands onderzoek naar het effect van generieke substitutie op de therapietrouw van gebruikers van merknaam-antihypertensiva [8]. Uit dit onderzoek bleek dat na substitutie de therapietrouw ongeveer gelijk bleef bij de

463 patiënten in de substitutiegroep (van 91,6% tot 92,4%), bij de 565 patiënten in de niet-substitutiegroep daalde deze iets (van 92,1% tot 90,0%), wat tot een significant verschil leidde ($p < 0,05$). In beide groepen stopte geen van de patiënten volledig met de antihypertensiva, ook was er geen verschil in het percentage ziekenhuisopnames voor cardiovasculaire ziekten te zien in de eerste zes maanden na substitutie: 6 patiënten in de substitutiegroep en 8 in de niet-substitutiegroep (1,3% in beide groepen). Hoewel uit deze gegevens niet moet worden geconcludeerd dat de therapietrouw verbetert na substitutie, geldt ook hier dat de therapietrouw na generieke substitutie in ieder geval niet verslechtert.

Conclusie

De conclusie is dat voor een negatieve invloed van generieke geneesmiddelen substitutie op de therapietrouw van patiënten of de therapeutische effecten geen aanwijzingen zijn. De genoemde onderzoeken waren gericht op geneesmiddelen voor hart- en vaatziekten. Meer onderzoek is nodig om vast te stellen in hoeverre de beschreven resultaten ook gelden voor patiënten met andere aandoeningen, met name psychiatrische. Om de generiekesubstitutiegraad hoog te houden en zo te blijven profiteren van de kostenbesparing, blijft generiek voorschrijven en patiënten adequaat voorlichten over substitutie van belang.

Dit onderzoek is uitgevoerd op verzoek van het Deense Institute for Rational Pharmacotherapy in Kopenhagen. De resultaten zijn gepresenteerd op een symposium van genoemd instituut. Het artikel is geschreven na afloop van het symposium en is gesponsord door Bogin, de koepelorganisatie van producenten van generieke geneesmiddelen. De sponsor heeft geen mogelijkheid gehad tot inzage of revisie van het artikel voorafgaand aan de publicatie. BLGvW is openbaar apotheker en heeft belang bij positief nieuws over de effecten van generiek geneesmiddelengebruik.

LITERATUUR

- 1 Opportunity for India in the World Generics Market. http://pharmalicensing.com/articles/disp/1144147543_44324e57b031f.
- 2 Sprekende cijfers. <http://www.bogin.nl/sprekendecijfers>.
- 3 <http://www.who.int/trade/glossary/story034/en/index.html>.
- 4 Cohen MR. Trade name, INNs, and medication errors. *Arch Intern Med* 2002;162(22):2636.
- 5 Handleiding Geneesmiddelen substitutie. De Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie; 2006.
- 6 Steinman MA, Chren MM, Landefeld CS. What's in a name? Use of brand versus generic drug names in United States outpatient practice. *J Gen Intern Med* 2007;22(5):645-8.
- 7 Shrank WH, Hoang T, Ettner SL, et al. The implications of choice: prescribing generic or preferred pharmaceuticals improves medication adherence for chronic conditions. *Arch Intern Med* 2006;166(3):332-7.
- 8 Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, et al. Generic substitution of antihypertensive drugs: does it affect adherence? *Ann Pharmacother* 2006;40(1):15-20.