

Til parterne på høringslisten

### Høring om ny vejledning om Lægemeddelstyrelsens kriterier for generisk substitution

6. januar 2016

Hermed fremsendes Lægemeddelstyrelsens udkast til en ny vejledning om Lægemeddelstyrelsens kriterier for generisk substitution. Vejledningen forventes at træde i kraft den 1. april 2016.

Sagsnr. 2016010533  
Reference Sameer Kohli  
T +45 44 88 93 36  
E sko@dkma.dk

Efter lægemiddelovens § 61, stk. 3, fastsætter Lægemeddelstyrelsen regler om affattelse af recepter m.v. og om udlevering og substitution m.v. af receptpligtige lægemidler og ikke receptpligtige lægemidler, der ordineres ved recept.

Lægemeddelstyrelsen fastsætter substitutionsgrupperne i receptbekendtgørelsens bilag 1. Som grundlag for dannelsen af substitutionsgrupperne foretager Lægemeddelstyrelsen en faglig vurdering af, om forskellige lægemidler skal være generisk substituerbare. Kriterierne, der offentliggøres i denne vejledning er således de kriterier, som Lægemeddelstyrelsen lægger til grund i sin vurdering af, om forskellige lægemidler skal kunne substitueres indbyrdes.

Lægemeddelstyrelsens kriterier for generisk substitution har hidtil været offentliggjort på Lægemeddelstyrelsens hjemmeside, men udkommer nu også som en egentlig vejledning. Kriterierne er hovedsageligt uændrede i forhold til i dag, men der er dog foretaget visse opdateringer.

De væsentligste opdateringer er:

#### **Lempelse: Fjernelse af kriteriet om, at 1 skal være indeholdt i 90% konfidensintervallet for ratio af test versus reference for hhv. AUC og C<sub>max</sub>**

Rationale:

Kriteriet er indført for at sikre, at et generisk lægemiddel ikke godkendes til substitution, hvis absorptionen påviseligt er forskellig fra referenceproduktet. Klinisk er dette imidlertid ikke afgørende. Det væsentlige er estimatet for afvigelsens størrelse og ikke mindst præcisionen af dette estimat udtrykt ved 90% konfidensintervallet og dets placering i forhold til acceptgrænserne 80,00-125,00% eller 90,00-111,11%. Kriteriet har ydermere en tilbøjelighed til at "straffe" bioækvivalensstudier med en stor *sample size* og/eller lav variabilitet og dermed et "smalt" konfidensinterval. Lægemeddelstyrelsen er det eneste

eller et af ganske få agenturer, der anvender kriteriet. Det er derfor Lægemiddelstyrelsens opfattelse, at kriteriet bør fjernes.

### **Skærpelse: Ophævelse af muligheden for substitution mellem generiske produkter og referenceprodukt for vitamin K-antagonister**

Rationale:

Vitamin K-antagonister (VKA) er et klassisk eksempel på lægemidler med et smalt terapeutisk interval, og hidtil har Lægemiddelstyrelsen forlangt overholdelse af skærpede acceptgrænser (90,00-111,11%) for generiske VKA-præparater i forbindelse med generisk substitution. Selv med overholdelse af disse grænser kan man imidlertid ikke helt udelukke muligheden for, at præparatskift kan medføre ændringer i den blodfortyndende effekt, som nødvendiggør ekstra kontrol og eventuel justering af dosis. Der henvises også til den nylige sag vedrørende generisk substitution af warfarin-præparater (Warfarin Orion, Marevan og Waran). Det noteres, at hverken Sverige eller Norge tillader generisk substitution mellem generiske produkter og referenceprodukt for VKA. Lægemiddelstyrelsens opfattelse er således, at muligheden for substitution for vitamin K-antagonister bør ophæves.

### **Skærpelse: Ændringer i kriterierne for antiepileptika**

Rationale:

Antiepileptika er ligesom vitamin K-antagonister et klassisk eksempel på lægemidler med et smalt terapeutisk interval, omend en række antiepileptika ikke kan siges at leve op til gængse kriterier for et lægemiddel med et smalt terapeutisk interval. I denne forbindelse bør det nævnes, at det i praksis er vanskeligt at opsætte objektive kriterier for, hvornår et lægemiddel skal kategoriseres som havende et smalt terapeutisk interval. Aktuelt forlanger Lægemiddelstyrelsen mht. generisk substitution for antiepileptika overholdelse af skærpede acceptgrænser (90,00-111,11%). Dog gælder de almindelige kriterier for benzodiazepiner og levetiracetam.

Antiepileptisk behandling og generisk substitution er erfaringsmæssigt et følsomt område. Det skyldes især bekymring for, at selv små ændringer i plasmakoncentrationer for antiepileptika kan medføre behandlingssvigt hos epilepsipatienter, og at dette, fx i form af gennembrudsanfald hos en anfaldsfri patient, kan have vidtrækkende konsekvenser, både rent medicinsk men også socialt og erhvervsmæssigt (frakendelse af kørekort mv.).

Derfor er det Lægemiddelstyrelsens opfattelse, at der bør ske en opstramning af de gældende kriterier, således at generisk substitution alene tillades, hvis det generiske produkt lever op til de skærpede acceptgrænser (90,00-111,11%), uanset om det pågældende antiepileptikum måtte anses for at have et smalt terapeutisk interval eller ej. Substitution vil fremover kun kunne tillades, hvis der foreligger et klinisk bioækvivalensstudie. Således kan en BCS-baseret Biowaiver fremover ikke anvendes for antiepileptika i forbindelse med generisk substitution. Lægemiddelstyrelsen finder ydermere, at opstramningen er

nødvendig som følge af lempelsen nævnt ovenfor om fjernelse af kriteriet om 1 i konfidensintervallet.

Det forhold, at man ved behandlingssvigt efter præparatskift ofte ikke kan udelukke andre årsager, bør ikke føre til et andet resultat. Fravær af pharmacovigilance-signaler, fx indberetninger af problemer ved præparatskift i forbindelse med generisk substitution, kan heller ikke føre til et andet resultat, da det er tvivlsomt, om de tilgængelige pharmacovigilance-redskaber er fuldt tilstrækkelige til at detektere et potentielt problem ved automatisk præparatskift.

For enkelte ældre antiepileptika (phenytoin, carbamazepin og valproat) vil muligheden for substitution mellem generiske produkter og referenceprodukt blive ophævet fuldstændigt. Dette skyldes, at de pågældende lægemidler er kendetegnet ved et smalt terapeutisk interval (særligt for epilepsi-indikationen) og/eller farmaceutiske egenskaber, som gør klinisk betydende forskelle i absorptionen ved præparatskift hos enkeltindivider mere sandsynlig. Se oversigten nedenfor.

| <b>Substans</b> | <b>Klinisk-farmakologiske karakteristika</b>                                    | <b>Biofarmaceutiske egenskaber</b> |
|-----------------|---|------------------------------------|
| Phenytoin       | Snævert terapeutisk interval, 0. ordenskinetik ved terapeutiske koncentrationer | Lav opløselighed                   |
| Carbamazepin    | Snævert terapeutisk interval  | Lav opløselighed                   |
| Valproat        | Relativt snævert terapeutisk interval   | Lav opløselighed (data usikre)     |

Det noteres endelig, at eksempelvis Sverige i lighed med en lang række andre lande i EU ikke tillader generisk substitution for antiepileptika.

#### **Frist for bemærkninger**

Eventuelle bemærkninger bedes sendt til Lægemiddelstyrelsen senest den 15. februar 2016.

Bemærkningerne sendes til [dkma@dkma.dk](mailto:dkma@dkma.dk), cc. [amrg@dkma.dk](mailto:amrg@dkma.dk).

Med venlig hilsen

Sameer Kohli