



## Høringsnotat

Ekstern høring om ny vejledning om Lægemiddelstyrelsens kriterier for generisk substitution.

Link til høringen på høringsportalen.dk: <https://hoeringsportalen.dk/Hearing/Details/59183>

Bemærkning frem-sat af:	Bemærkning	Lægemiddelstyrelsens kommentar
<b>Generelt</b>		
Danmarks Apotekerforening	<p>Lægemiddelstyrelsen bør sikre, at lægemidler, som vurderes ikke substituerbare efter de gældende kriterier, ikke optræder andre steder på måder, hvor man kan tro at lægemidlerne er direkte substituerbare. Konkret bør disse lægemidler ikke kunne optages i tabellen med forslag om flere ens mindre pakninger.</p> <p>Det er afgørende, at Lægemiddelstyrelsens beslutninger understøttes teknisk via Medicinpriser</p> <p>Det dermatologiske lægemiddel Daivobet nævnes som eksempel.</p>	<p>Vejledningen omhandler kriterier for vurdering af generisk substitution (fx acceptgrænser for bioækvivalens) og indeholder ikke retningslinjer for apotekernes praktiske håndtering af substitution eller substitution på pakningsniveau.</p> <p>Der er ikke tilknyttet pakningssubstitution til Daivobet gel med applikator. Vi er opmærksomme på, at det i visse tilfælde kan være uhensigtsmæssigt, at systemet kommer med forslag til billigere kombinationer af mindre ens og billigere pakninger, og vil derfor se nærmere på muligheden for at optimere denne funktion ved en fremtidig systemændring.</p>
<b>Substitutionskriterier</b>		
Danmarks Apotekerforening	<p>Af udkastet til vejledningen fremgår, at der kan substitueres mellem kapsler og tabletter ”med systematisk virkning og umiddelbar udløsning, forskellige salte af aktiv stof, selvom der kan være forskel på den enkelte indikationer”. Apotekerforeningen gør opmærksom på, at substitution mellem tabletter og kapsler kan være årsag til utilsigtede hændelser.</p> <p>Apotekerforeningen finder, at kriterierne for substitution mellem tabletter og kapsler skal genovervejes for lægemidler til Parkinsons sygdom (se eksempel).</p>	<p>Vejledningen angiver, at der kan substitueres mellem tabletter og kapsler med systemisk virkning og umiddelbar udløsning. Lægemiddelstyrelsen anser, at tabletter med eller uden delekærv samt kapsler kan placeres i samme substitutionsgruppe under disse forudsætninger. I enkelttilfælde, hvor dette vil kunne give anledning til problemer, består fortsat muligheden for at påføre recepten ”Ej S” eller udlevere efter patientens ønske.</p>

	<p><i>Eksempel</i> med lægemidlet Madopar til behandling af Parkinsons sygdom. Her kan doseringerne være halve tabletter, hvor det derfor er nødvendigt at anvende tabletter, selvom kapslerne er de billigste. Dette påfører borgeren en større egenbetaling. Samtidig vil borgeren i disse tilfælde ofte have begge formuleringer stående, og det er vanskelig for vedkommende og/eller plejepersonale at gennemskue, at tabletter og kapsler er det samme. Derudover kan borgeren få depotkapsler til natten, og der er dermed tre forskellige formuleringer af præparatet, som der skal skelnes imellem.</p>	
IGL	<p>Det er problematisk, at Lægemedelstyrelsen fortsat fastholder den nationale liste for kategorisering af lægemidlers terapeutiske index. IGL opfordrer til en aktiv reevaluering af alle lægemiddelgrupper på listen og til at Lægemedelstyrelsen følger op på eventuelle anbefalinger fra CHMP på dette område.</p> <p>Det vil således efter IGL's opfattelse være anbefalelsesværdigt med en så høj grad af harmonisering som muligt på dette område.</p>	<p>Vejledningens liste over lægemidler, hvor der gælder skærpede kriterier, kan ikke opfattes som en national liste over lægemidler med snævert terapeutisk interval (narrow therapeutic interval drugs = NTID), selv om mange af præparaterne almindeligvis vil regnes som sådanne. I praksis er det vanskeligt at angive helt objektive kriterier for NTID.</p> <p>Alle lægemidler på listen er blevet gennemgået i forbindelse med den aktuelle revision. Vi er opmærksomme på CHMP's udtalelser vedrørende acceptgrænser for bioækvivalens for enkelte substanser. Men disse udtalelser gælder kun for markedsføringstilladelser ("<i>prescribability</i>") og kan ikke umiddelbart overføres til generisk substitution ("<i>switchability</i>"), hvor der i visse tilfælde vil kunne argumenteres for mere restriktive kriterier.</p>
IGL	<p>Generelt bakker IGL fuldt ud op om den foreslåede lempelse, som vi har ønsket i lang tid.</p> <p>Det er dog problematisk, at styrelsen ikke tildeler en substitutionsgruppe til generiske parenterale lægemidler, der pr default anses som substituerbare. Det indebærer imidlertid, at de fremgår som ikke-substituerbare i apotekernes systemer, da de ikke er på substitutionslisten og derfor i praksis ikke kan substitueres. Dette er klart konkurrenceforvridende (og økonomisk u hensigtsmæssigt). Lægemedelstyrelsen bør snarest ændre praksis og tildele substitutionsgruppe også på de generiske parenterale lægemidler.</p>	<p>Vejledningen omtaler ikke specifikt generisk substitution af lægemidler til injektion, men udelukker ikke dette og omtaler også andre parenterale lægemidler som cremer, salver, næsespray, inhalationspræparater og øjendråber. Vedrørende tildeling af substitutionsgrupper til lægemidler til injektion kan vi oplyse, at vi i øjeblikket er ved at gennemgå disse mhp. placering i substitutionsgrupper.</p>
Region Midtjylland	<p>Frafald af kravet om at 1 skal være indeholdt i konfidensinterval ved sammenligninger kan medføre en risiko for konsekvent over- eller underdosering, der om end beskeden, dog må karakteriseres som værende til stede.</p>	<p>Det er Lægemedelstyrelsens opfattelse, at uanset om 1 (unity) er omfattet af konfidensintervallet (KI) eller ej, vil exposure for det generiske lægemiddel altid kunne være forskellig fra referen-</p>

		<p>ceproduktet. Det afgørende er imidlertid, om denne forskel er klinisk relevant. Her er placeringen af KI i forhold til acceptgrænserne (0,8-1,25 eller 0,9-1,11) af væsentligt større betydning.</p> <p>Eksempel 1: 90% KI for AUC ratio er 0,96-0,99. Her er 1 ikke indeholdt, men de fleste vil være enige om, at afvigelsen er klinisk ligegyldig.</p> <p>Eksempel 2: 90% KI for AUC ratio er 0,97-1,41. Her er 1 indeholdt, men de fleste vil mene, at en ratio på op til 1,41 vil være helt uacceptabel for et generisk lægemiddel.</p>
Region Midtjylland	<p>Beslutningen om generisk substitution af warfarin er helt i overensstemmelse med beslutningen i RADS, hvor det blev konkluderet, at en eventuel substitution hos en patient i aktuel behandling kan få afgørende (og uafklarede) potentielt alvorlige kliniske konsekvenser.</p> <p>Region Midtjylland vil desuden gerne opfordre Lægemiddelstyrelsen til også at tage stilling til den uhensigtsmæssige substitution indenfor oxycodon depotpræparater.</p>	<p>Lægemiddelstyrelsen har kontaktet spørger, som oplyser, at der fra læger og patienter er rapporteret, at generika til OxyContin depottabletter opleves som anderledes end originalpræparatet, angivelig pga. en bifasisk profil for OxyContin. Spørgsmålet har ikke nogen direkte konsekvenser for vejledningen, men Lægemiddelstyrelsen har vurderet, at plasmakoncentrationsprofilen efter administration af G-mærkede generika til OxyContin depottabletter er ganske lig profilen for originalpræparatet, og finder, at kriterierne for G-mærkning er opfyldt.</p>
Region Sjælland	<p>I dokumentet "Udkast vejledning om lægemiddelstyrelsens kriterier for generisk substitution" side 2 "Tabel 1: Acceptgrænser for generisk substitution", bør det overvejes, om digoxin skal nævnes på listen over lægemidler, der ikke må substituere.</p> <p>Digoxin må ikke substitueres og digoxin findes både som DAK og SAD præparat. Dette betyder, at der på sygehusene kan ske substitution mellem disse to præparater.</p>	<p>Lægemiddelstyrelsen er enig i, at der ikke bør ske generisk substitution for digoxin og vil præcisere vejledningen i henhold hertil.</p> <p>Det bemærkes, at vejledningen gælder generisk substitution i form af den automatiske ombytning, som sker på apoteker i primærsektoren. Men vi er opmærksomme på, at vejledningen også kan have "afsmittende" virkning på den ombytning, som sker på sygehuse.</p>
Region Sjælland	<p>Er der generelt taget højde for SAD præparater i kriterierne for generisk substitution?</p>	<p>Vejledningen omhandler kun lægemidler, der forhandles på apoteker i primærsektoren og således ikke lægemidler, der kun anvendes på sygehus.</p> <p>Vedrørende tildeling af substitutionsgrupper til lægemidler til injektion kan vi oplyse, at vi i øjeblikket er ved at gennemgå disse mhp. placering i substitutionsgrupper.</p>

Danmarks Apotekerforening	<p>Der forekommer utilsigtede hændelser ved mærkning af generika, når man har lov til at mærke forskelligt med hensyn til styrken. Det er Apotekerforeningen opfattelse, at der ikke bør tillades substitution, når der på pakningen er forskellige mærkninger af styrken.</p> <p><i>Eksempel:</i> For inhalationsmedicinen Symbicort angives styrken normalvis som 320/9, som er den angivne mængde. Et firma har fået lov til at angive styrken i afmålt mængde, som derfor kommer til at være 400/12. Dette skaber forvirring og utryghed hos brugeren, og der bør derfor ikke tillades substitution, når der på pakningen er forskellige mærkninger af styrken.</p>	Lægemedelstyrelsen er opmærksom på problemstillingen. Vi tilstræber i forbindelse med godkendelse af originale og generiske lægemidler, at styrkeangivelsen sker på en ensartet måde, der ikke resulterer i forskellige styrkeangivelser for den samme styrke på tværs af præparater. Vejledningen nævner allerede forskellig styrkeangivelse som grund til ikke at substituere.
Sygehus-apotekerne i Danmark og Amgros I/S	<p>Problematiske, at cremer og salver kun kan substitueres hvis sammensætningen er ens (herunder parfume og konserveringsmidler)</p> <p>Svært at se rationale for, at parfumen og konserveringsmidler skal være identiske. Effekten kommer fra lægemiddelstoffet og ikke fra konservering og parfumen, og disse har ikke indflydelse på absorption, gennemtrængelighed mv.</p>	Lægemedelstyrelsen ønsker at fastholde det nugældende krav, bl.a. ud fra hensynet til parfumeallergikere.
Danmarks Apotekerforening	<p>Af vejledningsudkastet fremgår, at Lægemedelstyrelsen ikke tillader generisk substitution for præparater, hvor automatisk substitution kan medføre risiko for forkert anvendelse eller andre problemer, der vil kunne påvirke patienternes compliance.</p> <p>Et eksempel er utilsigtede hændelser vedrørende oxycodon, hvor enslydende navne og ens emballage på substitutionerne øger risikoen for fejlbrug. Patientombuddet har i oktober 2014 gjort opmærksom på denne problemstilling i forhold til risiko for forveksling af depottabletter og almindelige kapsler. Forvekslinger kan ske både under ordination og under brug.</p>	Patientombuddet gør i 2014 opmærksom på forvekslingsmuligheden mellem depottabletter og hurtigere virkende kapsler med oxycodon. Lægemedelstyrelsen er bekendt med denne problemstilling, men mener ikke, at den har direkte relevans for vejledningen, da de pågældende præparater ikke er placeret i samme substitutionsgruppe. Depotformuleringer og <i>immediate-release</i> formuleringer vil aldrig kunne omfattes af samme substitutionsgruppe.
Sygehusapotekerne i Danmark og Amgros I/S	Amgros ønsker, at der indsættes en bemærkning om, at man ikke substituerer mellem forskellige farvekoder, hvis det kan give compliance-mæssige problemer for patienterne.	Lægemedelstyrelsen er af den opfattelse, at forskelle i farve på medicin ikke i sig selv er grund til afvise generisk substitution. I enkelttilfælde, hvor dette vil kunne give anledning til compliance-problemer, består fortsat muligheden for at påføre recepten "Ej S" eller udlevere efter patientens ønske.
<b>Særligt om antiepileptika</b>		

<p>Dansk Epilepsiforening</p>	<p>Dansk Epilepsiforening finder det bemærkelsesværdigt, at Lægemiddelstyrelsen som argumentation for opstramningen fremhæver den udbredte praksis i Sverige, samt en række andre europæiske lande, hvor man helt har undtaget antiepileptica fra substitution. Hvorfor ikke gøre det samme i DK? Dansk Epilepsiforening spørger, hvorfor danske sundhedsmyndigheder tilsyneladende vurderer dette emne forskelligt end sundhedsmyndighederne i en lang række andre europæiske lande.</p> <p>Dansk Epilepsiforening anfører, at de deler dette synspunkt med hovedparten af de læger, som de er i kontakt med. Dansk Epilepsiforening fremhæver sikkerhedsaspekter forbundet med dagligdagen, arbejdssituationen og ved færdsel i trafikken, som særligt problematiske for mennesker med epilepsi (og deres medtrafikanter).</p> <p>Forneningen finder, at bekymringen om ikke at undtage alt antiepileptica fra substitution afspejles i Lægemiddelstyrelsens tilkendelser af forhøjet tilskud til en række antiepileptica. Forhøjet tilskud får man typisk kun bevilliget, hvis der har været konkrete problemer med substitution for den enkelte patient. Sikkerhedsaspektet bør veje tungere end andre hensyn, og den mest logiske konsekvens er at ophæve substitutionskravet generelt på området, så behandlingen alene er et spørgsmål, som bliver afklaret mellem neurologen/neuropædiateren og den enkelte patient.</p> <p>Dansk Epilepsiforening har aldrig fundet tilkendelse af forhøjet tilskud på epilepsiområdet rimeligt.</p>	<p>Regler for generisk substitution er et nationalt anliggende for medlemslandene i EU og er ikke harmoniseret som det er tilfældet for markedsføringstilladelse for lægemidler, herunder generiske lægemidler.</p> <p>Derfor er kriterierne for generisk substitution forskellige i de enkelte EU-lande.</p> <p>Baggrunden for den foreslåede opstramning for antiepileptika har været en faglig vurdering inklusive en hensyntagen til de særlige forhold, som gør sig gældende for epilepsipatienter.</p>
<b>Diverse</b>		
<p>Dansk Epilepsiforening</p>	<p>Dansk Epilepsiforening finder det besynderligt, at Dansk Epilepsiselskab (DES) ikke er høringspart i denne vejledning.</p> <p>Det forekommer at være oplagt, når det drejer sig om generisk substitution af antiepileptica, at høre repræsentanter fra de behandlingsansvarlige læger på området.</p>	<p>Lægemiddelstyrelsen tager kommentaren vedrørende inddragelse af Dansk Epilepsiselskab til efterretning og vil fremover være mere opmærksom på dette faglige selskab.</p>

Danmarks Apotekerforening	Der findes lægemidler på markedet, hvor lægemiddelvirksomheden har patent på en bestemt indikation inden for lægemidlets anvendelsesområde Apotekerforeningen finder, at det bør fremgå af vejledningen, at det er et kriterium for substitution, at der ikke er gældende patenter for lægemidlerne, herunder patenter på anvendelsesformål (indikationer), hvor substitution vil indebære en patentkrænkelse.	Vi har vejledt herom på vores hjemmeside. Vi vil opdatere teksten, så det fremstår mere tydeligt at generisk substitution ikke kan gives i tilfælde, hvor substitutionen vil medføre en patentkrænkelse.
---------------------------	---	--

