

## Het belang van de juiste medicatie voor levertransplantatiepatiënten

### Wat u moet weten over 'generische substitutie'

Door dr. A.P. van den Berg, hepatoloog, namens het levertransplantatieteam UMCG

Deze tekst is gepubliceerd in de overLEVERing (patiëntennieuwsbrief van de levertransplantatiegroep UMCG)

#### Wat zijn 'specialités' en 'generieke middelen'?

Het op de markt brengen van een nieuw geneesmiddel is een langdurig en uitermate kostbaar proces. Er moet zeer uitgebreid onderzoek worden gedaan om de veiligheid en effectiviteit van een nieuw middel aan te tonen. Naar schatting zal slechts 1 op de 10.000 onderzochte nieuwe chemische verbindingen uiteindelijk als geneesmiddel geregistreerd worden. Alle andere stoffen vallen af, bijvoorbeeld omdat ze onvoldoende effectief zijn of onacceptabele bijwerkingen hebben.

Een nieuw geneesmiddel heeft de farmaceutische firma op het moment van registratie een investering van vele honderden miljoenen euro's gekost. Dat geld moet worden terugverdiend, en zo mogelijk moet er ook nog winst op worden gemaakt. Om dat mogelijk te maken heeft de farmaceutische firma die een geneesmiddel heeft ontwikkeld gedurende ongeveer 10 jaar octrooi op dat middel: in die periode mogen andere firma's het middel niet namaken. Zo'n merkgeneesmiddel wordt een 'specialité' genoemd. De prijs ervan kan gedurende de registratieperiode relatief hoog zijn, omdat er geen (prijs)concurrentie mogelijk is.

Wanneer de registratieperiode van een middel is verlopen mag elk ander farmaceutisch bedrijf het medicijn ook gaan maken: deze nagemaakte versies heten 'generieke middelen'. Voordat een generiek middel op de markt wordt gebracht moet het ook door de geneesmiddelen autoriteit beoordeeld worden. Omdat het generieke middel dezelfde stof bevat als het specialité (dat reeds uitvoerig getest is op veiligheid en effectiviteit), hoeft de firma slechts minimaal onderzoek te doen om registratie te verkrijgen; veelal komt het erop neer dat bij gezonde vrijwilligers wordt onderzocht of de opname in het lichaam van het generieke middel overeenkomt met de opname van het specialité. De investeringskosten voor registratie van een generiek middel zijn dus verwaarloosbaar laag. Een dergelijk middel kan dus tegen een veel lagere prijs op de markt worden gebracht. Dat is gunstig, want de kosten van de gezondheidszorg zijn al hoog en stijgen nog steeds: generieke middelen bieden een mogelijkheid om te bezuinigen zonder verlies van kwaliteit.

#### Zijn generieke middelen werkelijk gelijk aan specialité's?

Een generiek middel wordt toegelaten als de opname in het lichaam ligt tussen de 80-125% van de opname van het specialité. Een dergelijke marge lijkt acceptabel voor maagzuurremmers of cholesterolverlagers, maar dat ligt anders voor afweerremmende medicijnen zoals bijvoorbeeld tacrolimus (Prograft®), ciclosporine (Neoral®) en Mycofenolaat mofetil (Cellcept®). Bij deze middelen is er slechts een smalle marge tussen te hoge bloedspiegels (met grote kans op bijwerkingen) en te lage bloedspiegels (met grote kans op onvoldoende effect, dus afstoting).

Onder druk van de transplantatieartsen heeft de Europese geneesmiddelen-autoriteit daarom de marge voor opname van generieke middelen ten opzichte van het specialité teruggebracht tot een range van 90-111%. Ook zijn er voor deze groep middelen extra eisen, wat betreft de snelheid van opname en uitscheiding.

Zijn daarmee de zorgen met betrekking tot generieke middelen weggenomen? Absoluut niet. Transplantatieartsen hebben bij monde van hun beroepsorganisaties (bijvoorbeeld de European Society of Organ Transplantation, en de Nederlandse Transplantatie Vereniging) uitgelegd dat de registratie-eisen voor generieke middelen zoals hierboven beschreven onvoldoende zijn. De argumenten zijn onder andere:

- De studies waarin generieke middelen worden vergeleken met specialité's worden voornamelijk uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers en niet bij patiënten (bij wie de opname en uitscheiding van geneesmiddelen vaak afwijkend is).
- In deze studies wordt meestal de opname en uitscheiding van slechts 1 dosis van het middel bestudeerd, en niet bij langdurig gebruik.

- De proefpersonen in deze studies gebruiken slechts 1 middel (het te testen middel of het specialité), terwijl patiënten meestal nog veel andere middelen gebruiken. Deze co-medicatie kan de opname en uitscheiding van afweerremmers sterk beïnvloeden.

- Er zullen van elk specialité veel generieke vormen op de markt verschijnen. Sommige zullen gemiddeld iets beter worden opgenomen, andere weer wat slechter. Al naar gelang welk generiek preparaat op dat moment het goedkoopste is zal de ene keer middel A, dan weer B of C worden afgeleverd. Hoewel generische preparaten worden vergeleken met het specialité, worden ze niet onderling met elkaar vergeleken voor ze worden toegelaten tot de markt. Dat zal schommelingen in de bloedspiegels van deze middelen geven die veel groter zijn dan gewenst. De risico's daarvan zijn bekend: extra bijwerkingen en/of afstoting. Daarom zullen de bloedspiegels veel vaker gecontroleerd moeten worden.

### **Zijn transplantatie-artsen tegen generieke substitutie?**

In het algemeen niet. Vanzelfsprekend zien we het belang van het zoveel mogelijk beperken van de kosten van de gezondheidszorg; per slot van rekening moeten we die kosten met zijn allen betalen. Maar waar het gaat om afweerremmers moet naar onze overtuiging een uitzondering worden gemaakt. Bij de huidige registratie-eisen voor generische middelen zijn de risico's onacceptabel hoog.

Uiteindelijk zal blijken dat goedkoop duurkoop is. Ongetwijfeld zullen de medicijnkosten door generieke substitutie van afweerremmers dalen. Daar komen echter andere kosten voor in de plaats. De eerste die dat gaat merken is de patiënt: wanneer er bijwerkingen ontstaan, of wanneer er afwijkingen optreden in de functie van het transplantaat. In veel gevallen zal dat leiden tot extra onderzoek en/of behandeling (bijvoorbeeld in geval van afstoting). De kosten daarvan kunnen aanzienlijk zijn. Uiteindelijk kan er veel onrust en mogelijk gezondheidschade ontstaan, en zijn de totale kosten geen euro verminderd.

### **Wat kunt u doen?**

Generieke middelen zijn een realiteit, en ze zullen niet verdwijnen. Te vrezen is dat zorgverzekeraars de voorschrijvers onder druk gaan zetten om slechts generische vormen van afweerremmers voor te schrijven (evenals ze dat hebben gedaan bij maagzuurremmers en cholesterolverlagers).

Kortom, wees dus op uw hoede:

- Als uw huisarts of specialist een recept schrijft voor Prograft®, Neoral® of Cellcept®, vraag dan om het specialité voor te schrijven, en erbij te melden 'medische noodzaak'. De apotheker is dan verplicht het specialité af te leveren.
- Let bij uw apotheek erop dat u daadwerkelijk het specialité ontvangt. NB: het kan zijn dat u een op het oog ander preparaat ontvangt, maar dat het gaat om de buitenlandse versie van hetzelfde specialité. In dat geval is er geen probleem, want in dat geval wordt het middel vervaardigd door de oorspronkelijke farmaceutische firma.

### **Als er vragen zijn: neem contact op met het levertransplantatiecentrum!**

<b>Gemiddelde prijs per 2 weken van immuunsuppressiva: generieke middelen en specialité's</b>			
<i>Middel</i>	<i>Dosis (voorbeeld)</i>	<i>Prijs goedkoopste generieke middel</i>	<i>Prijs specialité</i>
Tacrolimus	2 x 2 mg	€ 116,20	€ 147,33
Ciclosporine	2 x 100 mg	€ 76,87	€ 92,20
Mycofenolaat mofetil	2 x 1000 mg	€ 16,59	€ 128,37