

# Kopimedicin

## Hvad er fup og hvad fakta

Læger og forbrugere bør som udgangspunkt have tillid til Lægemiddelstyrelsens vurdering af kopiprodukter, men det udelukker ikke, at enkelte patienter kan have ringere virkning af kopipræparatet. Det kan skyldes mange faktorer. Det er derfor vigtigt, at oplysninger indberettes til Lægemiddelstyrelsen, så der er mulighed for at undersøge problemet. Lægerne blev også opfordret til selv at sørge for dokumentation i form af en serumkoncentrationsmåling i de tilfælde, hvor de oplevede, at kopipræparaterne var uden effekt.

**Forfattere:** Dorte Glintborg, Kim Kristensen, Søren Ilsøe Kristensen og Helle Riis Angelo

Dette var nogle af konklusionerne på et møde, hvor næsten 100 deltagere, med bred repræsentation fra medicinindustrien, myndigheder, praktiserende læger, sygehuse og apoteker var mødt op for at diskutere, hvad der er fup og fakta omkring kopimedicin. Mødet var arrangeret i samarbejde mellem Dansk Selskab for Klinisk Kemisk Farmakologi og Dansk Farmaceutisk Selskab sektion for klinisk farmaci.

”Forbruget af kopimedicin er stigende da patentet på mange af de store blockbustere løber ud ” fortæller Søren Ilsøe Kristensen phd-studerende og repræsentant for sektion for klinisk farmaci. Samtidig oplever nogle patienter, at kopipræparaterne tilsyneladende ikke virker eller har bivirkninger. Spørgsmålet er, om reglerne for godkendelsen af kopiprodukter ikke er gode nok eller om det hele er noget patienten bilder sig ind.

### Ingen krav til effekt og sikkerhed af kopimedicin

Når Lægemiddelstyrelsen godkender et nyt lægemiddel sker det altid på baggrund af en vurdering af effekt, sikkerhed og kvalitet. Ved godkendelse af kopipræparatet stiller man samme krav til kvaliteten fx syntese, oprensning, mv; men man forlanger ingen dokumentation for effekt og sikkerhed, ”da denne må forventes at være den samme som for det originale præparat, som jo indeholder det samme lægemiddelstof”, fortæller Per Helboe afdelingchef i Lægemiddelgodkendelsen i Lægemiddelstyrelsen. I stedet stilles der krav om bioækvivalens, hvilket betyder, at producenten skal bevise, at kopipræparatet optages i nogenlunde samme mængde og med samme hastighed som originalpræparatet. De samme krav gælder i virkeligheden også, hvis originalproducenten ændrer på formuleringen af sit eget præparat fx fra en kapsel til en tablet eller smeltetablet, hvilket ifølge Per Helboe, faktisk sker meget ofte, så problemstillingen gælder derfor ikke kun kopipræparaterne.

### Krav til bioækvivalens

Ved godkendelse af et kopipræparat tillades normalt en afvigelse i intervallet 80-125%, men i visse tilfælde stilles der skrapere krav. Det er særligt stoffer med et snævert terapeutisk index såsom epilepsimidlerne og de tricykliske antidepressiva, hvor grænsen er 90-111%. Kravene stilles til gennemsnitsværdier, men derfor kan der godt være enkelte patienter som falder helt udenfor, hvilket blev demonstreret med flere eksempler fra Kim Kristensen farmakokinetiker og repræsentant for Dansk Selskab for Klinisk Kemisk Farmakologi. Dette statistiske fænomen kunne muligvis forklare nogle af de tilfælde, hvor patienter oplever at medicinen ikke virker. En anden årsag kunne være, at de bioækvivalensgrænser, som firmaerne påviser oftest sker på basis af et

forholdsvis smalt forsøgsdesign (med forsøgspersoner bestående af unge, raske, mænd på ca. 70 kg). Der tages således ikke højde for, hvorvidt de påviste bioækvivalensgrænser også gælder for den population af kvinder, børn, ældre samt under/overvægtige, som efterfølgende skal behandles med lægemidler (1). En række sygdomme som inflammatoriske tarmsygdomme, cystisk fibrose, AIDS, samt operative indgreb kan også have betydning for absorptionsprocessen. Det samme gælder en række kemisk-fysiske og fysiologiske faktorer (se boks 3).

Et stort spring i koncentration i forbindelse med præparatskift vil hurtigt og forholdsvis billigt kunne afsløres, hvis lægerne kontrollerer serumkoncentrationen, en såkaldt TDM (Therapeutic Drug Monitoring), hvilket i øjeblikket ikke er almindelig praksis i Danmark (2).

I mange år har man været tilfreds med simple målinger af C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub> og AUC (Arealet under plasmakoncentrationskurven) til bestemmelse af hhv. optagelsehastighed og optaget mængde lægemiddel, men i dag findes der avancerede matematiske modeller, såsom populationsbaserede farmakokinetiske modeller, hvor man kan udføre langt mere præcise beregninger, der kan forklare og kvantificere variationen i data. Måske man også på dette område skulle begynde at se på, om kravene fortsat er gode nok. Der er dog ingen aktuelle planer fra myndighedernes side om at ændre kravene til bioækvivalens på europæisk plan eller foretage nærmere undersøgelser af de farmakokinetiske forhold ved hyppige præparatskift.

### **Stort problem ifølge patientforening**

Et ukendt antal patienter oplever, at kopipræparaterne enten ikke virker eller giver bivirkninger, som de ikke tidligere har oplevet med originalpræparatet. Karen Margrete Nielsen formand for Depressionsforeningen fortæller således, at de får et hav af henvendelser fra både patienter, alment praktiserende læger og psykiatere om kopimedisin, som ikke virker. Det typiske eksempel er en patient i langvarig symptomfri vedligeholdelsesbehandling med et sertralinpræparat for en svær depression, hvor patienten ender med at gå fuldstændig ned pga. skift til et virkningsløst kopipræparat. Det har ikke bare konsekvenser for den enkelte, men også for samfundet i form af fx langvarige sygemeldinger. Hun vil dog ikke sætte tal på, hvor mange henvendelser de har fået fra patienter om problemet, men henviser til, at en konkret praktiserende psykiater med 300 patienter har haft 40 patienter med problemet. Antager man at omfanget er det samme for andre praktiserende psykiatere kan man så gange med 25. Dette blev også bekræftet af praktiserende psykiater Mogens Brødsgaard, som, fra salen, kunne tilføje, at både han og flere af hans kolleger hyppigt oplevede alvorlige ophørssymptomer med især SSRI præparaterne i forbindelse med skift mellem kopipræparater. Karen Margrete Nielsen mener derfor ikke, at man kan blive ved med at ignorere problemet som værende indbildning og vil gerne bidrage til at løse problemet. Hun er dog usikker på, hvad det helt præcis er for en dokumentation myndighederne forlanger for, at de vil tage problemet alvorligt.

### **Er det indbildning når kopipræparatet virker dårligere?**

Ifølge Jens Peter Kampmann chef for Institut for Rationel Farmakoterapi eksisterer der meget få undersøgelser af problemet. Oftest finder man ingen forskel i effekt eller af compliance, når man undersøger, hvordan det går de personer, som skifter til kopien over for de, som fortsætter med det originale præparat. I en undersøgelse med et astmamiddel viste måling af lungefunktionen, at effekten var fuldstændig uændret mellem original, kopi og en blindet udgave af originalpræparatet. Alligevel kunne 55% af patienterne mærke en forskel på præparaterne og 45% kunne mærke en forskel på deres sædvanlige astmaspray (originalpræparat) og den blindede udgave af det samme præparat (6). Men der er også enkelte eksempler i litteraturen på patienter, hvor problemet skyldes, at kopipræparatet ikke tilfører patienten den rette mængde af lægemidlet, hvilket afsløres når man

måler serumkoncentrationen før og efter skift til kopipræparatet (7). Det er oftest lægemidler med et meget snævert terapeutisk index. Jens Peter Kampmann mente som udgangspunkt, at reglerne er gode nok

Der kan dog være få tilfælde, hvor der virkelig er tale et problem, men så må det undersøges i hvert enkelt tilfælde. Han opfordrede derfor de læger, som oplever problemet til i højere grad at sørge for at få målt serumkoncentrationen af lægemidlet og evt. aktive metabolitter heraf.

Desuden er det vigtigt at indberette problemet til Lægemiddelstyrelsen, selvom undskyldningen ofte er, at det tager tid. Ifølge Per Helboe ville en påstand om, at et bestemt kopipræparat er komplet virkningsløst dog kunne afklares, hvis bare man indsendte resten af pakningen.

### **Problemet er de mange hyppige medicinskift**

Praktiserende læge Johan Rewentlov repræsentant for Dansk Selskab for Almen Medicin oplever det ikke som noget problem for patienten, når der skal vælges imellem et kopipræparat eller et originalpræparat. Den store prisforskel afgør sagen. Dog er der nogle få typer af præparater, hvor han ville være betænkelig med at vælge en kopi. Eksempelvis insulin eller et depotplaster. Det er imidlertid de hyppige medicinskift af præparater med mange forskellige navne der er et stort problem for patientsikkerheden. Nogle patienter bliver forvirrede når præparatet pludselig hedder noget andet og det giver også risiko for fejl når recepten skal fornys. Det kunne løses ved at indføre generisk ordination, som der, ifølge Johan Reventlow, er opbakning til fra de praktiserende læger. Lægemiddelstyrelsen har dog i en ny rapport netop afvist at indføre generisk ordination foreløbigt.

#### Boks 1

Som konsekvens af den megen debat om de mulige problemer i forbindelse med skift mellem kopipræparater har Indenrigs- og Sundhedsministeren taget initiativ til at støtte en større undersøgelse, som målrettet søger at give en bredere belysning af eventuelle sundhedsmæssige problemer i forbindelse med medicinskift. Undersøgelsen forventes fortrinsvis at belyse de patientsikkerhedsmæssige aspekter ved præparatskift. Fx hvordan patienternes eventuelle utryghed påvirker compliance.

#### Boks 2.

- Der findes ingen officielle opgørelser over, hvor mange lægemiddel-serumkoncentrationsmålinger, der foretages, hvorfor det ikke er muligt at vurdere, om den nuværende praksis er optimal i relation til kvalitet og sikkerhed.
- DSK2F har derfor taget initiativer til at få en sådan analysestatistik gjort op og vurderet samfundsøkonomisk bl.a. i samarbejde med Farmaceutisk Fakultet, KU..

#### Boks 3. Faktorer, som kan påvirke absorptionsprocessen.

##### **En lang række faktorer syntes at påvirke absorptionsprocessen for oral lægemidler.**

Disse kan inddeles i følgende tre overordnet faktorer (3-5):

Fysisk-kemiske:

- pKa, opløselighed, stabilitet, diffusitet, lipofilitet og eventuelle salt former
- Eks. Forskellige salte af lægemiddelstoffet trazodone varierer med en faktor 10 i opløselighed.

Fysiologiske:

- mave-tarmkanalens pH, mavetømmingshastighed, transittid gennem tynd- og tyktarm,

aktive transport og efflux processor, samt eventuel metabolisme i tarmvæggen.

- Eks. Mave-tarmkanalens pH varierer fra ca. 1-8, mavetømmingshastighed for en kapsel varierer fra 16 til 137 min

Lægemiddelformulering:

- Overfladeareal, partikelstørrelse og krystalform, dispenseringsform, f.eks. opløsning, tablet, kapsel, suspension, emulsion, gel og modificeret udløsning.

Referencer:

- 1) Bengtsson F. Therapeutic Drug Monitoring of Psychotropic Drugs, TDM “nouveau”. Ther. Drug Monit. 2004, 26, 145-151
- 2) Angelo HR. Nyttværdi af TDM ved behandling med psykofarmaka. Farmaceuten. 2005, 7, 12-17.
- 3) Ware, EC., & Lu, DR. , An automated approach to salt selection for new unique trazodone salts. Pharm. Res., 2004, 21, 177-184
- 4) Lui, CY., Amidon, GL., Berardi, RR., Fleisher, D., Youngberg, C. & Dressman, JB. Comparison of gastrointestinal pH in dogs and humans: Implications on the use of the beagle dog as a model for oral absorption in humans. J.Pharm.Sci. 1986,75, 271
5. <http://www.rivm.nl/>
- 6) Williamson IJ, Reid A, Monie RD et al. Generic inhaled salbutamol versus branded salbutamol. A randomised double-blind study. Postgrad Med J. 1997; 73: 156-8.
- 7) Reiffel JA, Kowey PR. Generic antiarrhythmics are not therapeutically equivalent for the treatment of tachyarrhythmias. Am J Cardiol. 2000; 85: 1151-3, A10.