Notat

Fra: Legemiddelindustrien

Til: Helse- og Omsorgsdepartementet

Dato: 07.07.2017

Ref. LMI: Inge Johansen

Deres ref: 16/1161

Bytte av biologiske legemidler i apotek

Introduksjon

Legemiddelindustrien (LMI) viser til Legemiddelverkets forslag av 31. mai 2017 om å endre apoteklovens § 6-6 annet ledd, første punktum til å lyde:

«Apoteket kan, uten hinder av første ledd, bytte rekvirert legemiddel med et legemiddel som departementet har godkjent som byttbart med det rekvirerte legemidlet. Departementet skal i forskrift fastsette bestemmelser for vurderingen av legemidlenes byttbarhet.»

Dersom forslaget følges, vil det åpne opp for bytte av biologiske legemidler foretatt av farmasøyt i apotek, uten at behandlende lege blir konsultert eller involvert. Derfor ønsker LMI å bidra med enkelte synspunkter vedrørende forslaget fra Legemiddelverket.

LMI representerer både legemiddelfirmaer som utvikler originale biologiske legemidler og legemiddelfirmaer som lager biotilsvarende legemidler basert på et originalt referanseprodukt. Medlemsfirmaene støtter innholdet i dette dokumentet.

LMI ønsker å understreke at godkjente biotilsvarende legemidler er effektive, sikre og av god kvalitet. Biotilsvarende legemidler er viktige for å øke konkurransen, som igjen fører til besparelser slik at andre pasientgrupper kan få tilgang til ny effektiv behandling.

Det kommer stadig mer kunnskap og informasjon om biologiske og biotilsvarende legemidler, og de siste årene har flere studier som beskriver ett enkelt bytte fra originalpreparat til biotilsvarende legemidler blitt publisert. Men kunnskap om, og erfaring med multiple bytter, bytter mellom ulike biotilsvarende varianter av det samme referanseproduktet, og bytte uten behandlende leges overvåkning på apotek er svært begrenset og lite dokumentert.

Gitt den vitenskapelige kompleksiteten knyttet til problemstillingen, forutsetter vi at dersom Helse- og Omsorgsdepartementet velger å gå videre med Legemiddelverkets forslag, vil relevante pasientorganisasjoner, fagmiljøer, og eksperter på området høres. LMI ønsker gjerne en tilbakemelding fra HOD på hva som vil være prosessen videre i denne saken.

EMA og FDA – regulatoriske prosesser og vurderinger

European Medicines Agency (EMA) evaluerer kvalitet, sikkerhet og effekt av biotilsvarende legemidler. Hvorvidt produktet er byttbart, («interchangeability») besluttes ikke av EMA, men det overlates til nasjonale myndigheter å beslutte hvordan spørsmålet skal håndteres lokalt[1]. Den amerikanske legemiddelmyndigheten, the Food and Drug Administration (FDA) beslutter både biotilsvarlighet og

[1] *Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals.* Utarbeidet av EMA og EU. Sist oppdatert 27.04.17. Tilgjengelig fra http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf.

byttbarhet. De har nylig publisert veiledningen «Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product»[2], og setter kriterier for hvordan byttbarhet skal dokumenteres. Det å være biotilsvarende er i denne veiledningen kun ett av kriteriene for å vise byttbarhet, fordi de analytiske metodene som tas i bruk i dag ikke vil kunne påvise alle relevante strukturelle forskjeller mellom referanseproduktet og det biotilsvarende produktet som vurderes som byttbart. Derfor sier FDAs veiledning at det kun bør foretas bytte på stabile pasienter dersom slikt bytte understøttes av medisinske data, inkludert data fra kliniske forsøk.

Da denne veiledningen nylig ble publisert har ingen biotilsvarende legemidler fått «interchangeability»-status i USA enda. Veiledningen vil trolig føre til at produsenter av biotilsvarende legemidler initierer studier som oppfyller kravene til FDA. Amerikanske og europeiske legemiddelmyndigheter vurderer det samme datagrunnlaget, og studier som utvikles for å vise byttbarhet i det amerikanske systemet vil også kunne gi viktig informasjon om produktets potensielle byttbarhet hos legemiddelmyndigheter i europeiske land. Dette er et fagfelt i utvikling og det er viktig å være klar over at det kommer ytterligere kunnskap om flere biotilsvarende legemidler.

Kunnskapsgrunnlaget i Legemiddelverkets forslag

I Legemiddelverkets oppdatering og anbefaling av 31. mai 2017 vises det i all hovedsak til artikkelen 'Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective' i tidskriftet BioDrugs fra januar 2017[3]. Artikkelen er en «Current Opinion», ikke en kunnskapsoppsummering. Artikkelforfatterne beskriver utfordringer knyttet til å skaffe tilstrekkelig kunnskap om effekten av bytte, og argumenterer derfor for at bytte bør kunne foretas under grundig overvåkning av pasienten. De vektlegger viktigheten av pasientinvolvering og legens rolle, og understreker at automatisk bytte på apotek ikke faller inn under deres anbefaling:

> "In this article, 'interchangeability' means the medical practice of changing one medicine for another that is expected to achieve the same clinical effect in a given clinical setting and in any patient on the initiative, or with the agreement of, the prescriber."
>
> "This article does not deal with the Automatic substitution of biosimilars, which is a practice of dispensing one medicine instead of another equivalent and interchangeable medicine at the pharmacy level without consulting the prescriber[3]".

Byttestudiene som artikkelforfatterne refererer til i overnevnte artikkel er i hovedsak studier som beskriver ett enkelt bytte fra et originalpreparat til en bestemt biotilsvarende versjon av det samme referanseproduktet. Videre er de fleste av studiene gjennomført med et infusjonspreparat som har blitt administrert i sykehus under tett overvåkning og oppfølging av legen. Bytte i apotek er ikke studert.

Legemiddelverket refererer også til Nor-Switch studien som studerer bytte fra Remicade til Remisma (CTP-13), som er infusjonsprodukter administrert i sykehus. I Nor-Switch-studien ble pasientene godt informert om hva byttet innebar, de fikk god og tett oppfølging og ble nøye overvåket. Studien konkluderer med at det er trygt å bytte fra referanselegemidlet Remicade til det biotilsvarende legemidlet Remsima én gang. Forfatterne anbefaler videre:

> "Moreover, we recommend caution in generalising these findings to other biological agents. Further studies are needed to examine multiple-sequences as well as back-and-forth switches."

I tråd med standpunkter, lover og praksis i en rekke europeiske land[4], samt uttalelser fra EMA/EU[1] og europeiske foreninger som ECCO[5] og EULAR[6], mener LMI at det er legen og sykepleieren som best kan

---

[2] Tilgjengelig fra: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM537135.pdf, (tilgang 05.07.2017)

[3] *Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective.* Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E *et al.* BioDrugs. 2017 Apr;31(2):83-91. PMID: 28120313

[4] Positioning Statements on Physician-led Switching for Biosimilar Medicines. Tilgjengelig fra http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/03/M-Biosimilars-Overview-of-positions-on-physician-led-switching.pdf (tilgang 05.07.2017)

foreta vurderinger og følge opp pasienter i forbindelse med et eventuelt bytte. Legen er den beste til å gjøre den kliniske monitorering av pasienten. Behandlende lege eller sykepleier er best egnet til å gi opplæring og sørge for at den individuelle pasient blir involvert i behandlingsbeslutningen og får individuelt tilpasset informasjon, i tråd med pasientrettighetsloven [7].

Bivirkningsovervåkning og batch-sporing

Bivirkningsovervåkning og batch-sporing diskuteres også i SLVs rapport. Bivirkningsovervåkning er vesentlig for pasientsikkerheten og for å få et mer komplett bilde av sikkerhetsinformasjonen for legemidler over tid. LMI er positiv til gode tiltak som kan styrke bivirkningsovervåkningen.

For biologiske legemidler kan det oppstå batch-spesifikke bivirkninger, og det er derfor viktig at batch-informasjon rapporteres sammen med bivirkningsmeldingen. Vi stiller oss bak Legemiddelverkets forslag om å utrede batch-registrering som følge av innføring av EUs forfalskningsdirektiv. EUs forfalskningsdirektiv er ikke direkte koblet til bivirkningsovervåkning, og det vil kreve arbeid utover det som er planlagt for implementeringen av direktivet for å få et slikt system på plass.

Bivirkningsovervåkningssystemet er ikke egnet til å overvåke behandlingen av den enkelte pasient, eller til å fange opp bivirkninger som følge av bytte. Det vil med andre ord ikke være mulig å erstatte god klinisk oppfølging eller kunnskapen vi får gjennom gode kliniske studier med et robust bivirkningsrapporteringssystem. I opinion-artikkelen av P. Kurki et al. som Legemiddelverket refererer til, understreker forfatterne viktigheten av «active post-marketing surveillance of switch-related adverse events by registries» *i tillegg til* allerede etablerte systemer for bivirkningsovervåkning.

Praktiske konsekvenser av bytte i apotek

Legemiddelverkets oppdatering drøfter i liten grad de praktiske konsekvensene av innføring av automatisk bytte på apotek. Ved innføring av bytte på apotek, vil apoteket overta flere oppgaver som gjennomføres av behandlende lege eller sykepleier i dag.

Dersom apotek skal foreta bytte, er det naturlig at apoteket også overtar ansvaret for opplæring og informasjon om korrekt praktisk bruk. Apotekenes rolle må i så fall presiseres i forskrift. Det er 868 apotek i Norge. Legemiddelfirmaene legger ned store ressurser i å gi opplæring i riktig bruk av sitt legemiddel og utstyr til leger og sykepleiere. Det er ikke realistisk at hvert enkelt apotek skal kunne gi pasientene like god og individuelt tilpasset opplæring i alle de ulike typer administrasjonsutstyr, som forskrivende lege eller sykepleierne i spesialisthelsetjenesten gjør i dag.

Ved innføring av automatisk bytte på apotek, vil en enkelt pasient kunne få utlevert ulike biotilsvarende versjoner av et originalpreparat flere ganger i løpet av et år, en praksis det er lite data på eller praktisk erfaring med per i dag. Hvert enkelt bytte vil kreve god oppfølging, informasjon og opplæring av pasienter for å unngå feilbruk og for å fange opp og rapportere eventuelle bivirkninger som kan oppstå knyttet til bytte. Per i dag følges dette opp av behandlende lege, og eventuelle justeringer i behandling som følge av bytte journalføres slik at pasienten er sikret god og tett oppfølging. Apotekene har ikke tilgang til pasientens journal, og vil ikke kunne journalføre eller veilede pasienten ut fra sykdomshistorie eller andre individuelle faktorer.

Alle biologiske legemidler skal registreres i journalsystemet med både handels- og virkestoffnavn, samt batch-nummer for å sikre sporbarhet. Dette skal også rapporteres ved eventuelle bivirkningsmeldinger. Per i dag er system for sporbarhet på batch-nivå ikke implementert.

Vi mener at det vil være krevende å ivareta kvaliteten i behandlingen av hver enkelt pasient dersom bytte av biologisk behandling skal foretas på apotek.

---

[5] ECCO - European Crohn´s and Colitis Organisation, *ECCO Position Statement on the Use of Biosimilars for Inflammatory Bowel Disease-An Update.* J Crohns Colitis. Danese S, Fiorino G, Raine T *et al.* 2017 Jan;11(1):26-34. PMID: 27927718

[6] EULAR - European League Against Rheumatism

[7] Kapittel 3 Lov om pasient- og brukerrettigheter (LOV-1999-07-02-63)

H-resept og bytte i apotek

LMI vil gjøre oppmerksom på at det også er nedsatt en arbeidsgruppe av de regionale helseforetakene som ser på generisk bytte i apotek, også av biologiske legemidler. Denne gruppen vurderer bytte i apotek som et verktøy for etterlevelse av anbudet og ikke som et generelt bytte av biologiske legemidler i apotek.

LMI har gitt innspill til denne arbeidsgruppen at det må skilles mellom anbud og generisk bytte, ikke bare for biologiske legemidler. Dersom det skulle foretas generisk bytte for anbudspreparater vil det først bli en konkurranse i anbudet, og så en konkurranse i prisforhandlingene med grossist/apotek, og apoteket kan utlevere sitt eget avtaleprodukt. Dette vil undergrave LIS' anbudssystem ved at anbudsvinneren ikke nødvendigvis blir benyttet som forutsatt, tilsvarende som for det tidligere gråsoneanbudet. Hverken leverandører eller sykehus vil være tjent med usikkerheten et slikt system kan medføre.

Konklusjon

Det er viktig å ta i bruk biotilsvarende legemidler i helsevesenet for å bidra til sunn konkurranse som igjen frigjør ressurser. Biotilsvarende legemidler har bidratt til en slik dynamikk i Norge uten automatisk bytte på apotek.

Godkjente biotilsvarende legemidler er av god kvalitet, sikre og effektive og oppstart av behandlingsnaive pasienter er trygt. Det er bred enighet om at økt kunnskap hos helsepersonell, god involvering og informasjon til pasienten fra behandlende lege, og tett oppfølging og monitorering er viktig for å ivareta pasienten i en byttesituasjon.

Hverken meningsytringen i artikkelen 'Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective' eller Nor-Switch studien har studert eller anbefaler bytte av biologiske legemidler i apotek. LMI mener det er bekymringsverdig at en SLV som en fagetat refererer til denne kunnskapen som argumentasjon for en ordning som strider mot forfatternes anbefalinger. Etter det vi kjenner til foreligger det heller ingen andre data som er direkte overførbare til en praksis som innebærer bytte på apotek.

Det vil trolig komme flere byttestudier av med multiple byttekomponenter som en følge av den nye veiledningen fra FDA fra januar 2017, noe som vil gi relevant informasjon også til legemiddelmyndigheter i Europa.

Ved å innføre bytte av biologiske legemidler på apotek tar norske myndigheter potensielt en betydelig risiko på vegne av norske pasienter. Pasienter som bruker biologiske legemidler har kroniske lidelser og er avhengige av å ha tillitt til en god behandling. Denne tillitten bygges av at pasienten er involvert i beslutningen om sin egen behandling, og denne tillitten kan brytes ned ved at pasienten ikke lengre involveres ved at behandlingen endres på apoteket.

LMI mener at bytte av biologiske legemidler skal gjøres av lege i samråd med pasient, og at behandlende lege skal involvere og informere pasienten om bytte.

Inge Johansen
Seniorrådgiver
Legemiddelindustrien