



## Temarapport fra tilsynsavdelingen

### Rapport 2006-2

Saksnummer 200509071

Utarbeidet av legemiddelinspektør Jørgen Huse

## Tilvirkning i apotek av adenosin til parenteral bruk

### 1. Bakgrunn - formål

Apotek har anledning og vanligvis plikt til å produsere legemidler som etterspørres, dersom legemidlet ikke kan skaffes på annen måte. Fordi apotek tilvirker under andre vilkår enn legemiddelindustrien er det underforstått at apotek fortrinnsvis skal utlevere industrifremstilt legemiddel selv om legen forskriver ”generisk”. Legemiddelverket ser behovet for å tydeliggjøre dette i regelverket evt. benytte apotekloven § 7-1 tredje ledd til å forby apotek å tilvirke enkelte legemidler som enkelt kan skaffes på annen måte.

Item Development AB innehar markedsføringstillatelse for Adenosin injeksjonsvæske / infusjonsvæske oppløsning 5 mg/ml i enheter på 2, 10 og 50 ml. I tillegg til Items produkt finnes Adenocor med 3 mg adenosin/ml i enheter på 2 ml. Enhetene på 2 ml har et annet bruksområde enn enhetene på 10 og 50 ml. Legemiddelverket er blitt kjent med at flere sykehusapotek utleverer apotektilvirket adenosin oppløsning til bruk i sykehuset i konkurranse med Items produkter på 10 og 50 ml. Item oppfatter dette som konkurranse på ulike vilkår og har tatt dette opp med Legemiddelverket.

Legemiddelverket ville på denne bakgrunn undersøke omfanget av produksjon av adenosin til injeksjon/infusjon i apotek og sammenlikne dette med omsetningen av Items produkt. Vi ville også foreta en prissammenlikning for å se om pris kan være utslagsgivende for valg av preparat. Indikasjonen på adenosin tilsier at dette bare anvendes i sykehus og undersøkelsen ble derfor begrenset til sykehusapotek.

### 2. Metode

Det ble sendt ut brev til alle landets sykehusapotek med spørsmålene:

1. *Har apoteket siden 1. januar 2004 (bemerk årstallet) fått forespørsel om å få produsert adenosin til injeksjon/infusjon? (Vi har forståelse for at dette ikke kan bekreftes sikkert dersom det ble utlevert legemiddel med MT.)*
2. *Hvis ja: Ble det utlevert apotektilvirket legemiddel eller ble det avtalt levering av legemiddel med MT?*



3. *Hvis utlevert apotektilvirket legemiddel: Ble det tilvirket lokalt eller ble det bestilt gjennom steril serviceproduksjon? Angi antall produsert/bestilt for begge alternativer med virkestoff, konsentrasjon tilsvarende adenosin i mg/ml og enhetsstørrelse. (Ullevål og Haukeland apotek må skille mellom serviceproduksjon og produksjon til egne kunder.)*
4. *Hva var AUP-pris på de apotektilvirkede legemidlene?*

Brevet ble sendt ut 2005-07-25 med svarfrist 2005-09-02.

I ettertid har vi juli 2006 innhentet produksjonstall for første halvår 2006 fra Ullevål som den dominerende apotekprodusent, og tilsvarende salgstall fra Item.

Innsamlet data ble sammenliknet med salgstall mottatt fra Item og priser oppgitt i Felleskatalogen.

### 3. Resultater

23 av 31 sykehusapotek har besvart henvendelsen. Alle sykehusapotekene ved de store regionsykehusene har svart. Fra Haukeland sykehusapotek har vi fått oppgitt produksjonstall for januar 2004 – juli 2006 per telefon og fra Ullevål har vi i ettertid fått opplyst produksjonstall fra 2006.

#### Produksjon

De fleste sykehusapotek har etterspørsel etter adenosin til injeksjon/infusjon viser opplysninger fra NMD. I denne undersøkelsen har vi bare bedt om forespørsel etter apotekfremstilt adenosin eller leverandøruavhengig adenosin som har resultert i at apotekfremstilt er utlevert. Bare tre av sykehusapotekene oppgir å ha levert apotekfremstilt adenosin. I tillegg fremgår det at ett av sykehusapotekene som ikke har besvart henvendelsen, har kjøpt adenosin fra serviceproduksjonsordningen.

Utlevert apotekfremstilt adenosin har bare vært produsert innenfor serviceproduksjonsordningen. Tilvirkningen er normalt fordelt mellom Ullevål sykehusapotek (enheter på 20 ml) og Haukeland sykehusapotek (enheter på 50 ml). Det produseres bare en styrke; 3 mg/ml, men Haukeland har hatt noe levering av 1 mg/ml produsert før 2004.

Ullevål oppgir å ha solgt 133 enheter på 20 ml (2,66 liter) og 449 enheter på 50 ml (22,45 liter) i 2004. Ullevål har selv produsert alle enheter på 50 ml i 2004.

Haukeland oppgir å ikke ha produsert noe i 2004. I 2005 har apoteket solgt 14,4 enheter på 50 ml (14,4 x 10 x 50 ml = 7,2 liter) i 2005.

Samlet apotekproduksjon for 2004 er ca 25 liter løsning med 3 mg adenosin/ml; omregnet til 75 mg adenosin.

Item oppgir at salget i 2004 av deres løsning på 5 mg adenosin/ml var 21,5 liter (14 x 10x10 ml og 40 x 10x50 ml); omregnet til 107 gram adenosin.



**Dette tilsier at vel 40 % av den adenosin til injeksjon/infusjon som ble solgt i enheter 20 ml og større i 2004 var fremstilt i apotek.**

I ettertid har vi fått opplyst fra Ullevål apotek at de perioden januar – juli 2006 har tilvirket 20 liter 3 mg/ ml tilsvarende 60 gram adenosin. Fra Item har vi opplyst at de i samme periode har solgt ca 19,5 liter 5 mg/ml tilsvarende 97 gram adenosin. Dette viser at andelen apotekfremstilt adenosin første halvår 2006 opprettholdes på nærmere 40 %.

Priser

Oppgitte priser (inkl. MVA) på produktene er fra 2004 unntatt Haukeland apotek. Dette er priser ut fra produserende apotek. Utleverende apotek (dersom annet enn Ullevål og Haukeland) kan være høyere. Ut fra oppgitt pris er det omregnet til en avrundet pris per gram adenosin for å kunne sammenlikne prisene.

Leverandør	Enhet	Pris kr	Pr g adenosin	Merknad
Item	10x50 ml 5 mg/ml	3289	ca 1300	Pris i Fellekatalog 2004. Billigste variant
Haukeland	10x50 ml 3 mg/ml	2689	ca 1800	Pris oppgitt pr august 2005. Hadde ikke vare for slag i 2004
Ullevål	10x20 ml 3 mg/ml	975 - 1291	Ca 1600 – 2200	Priser varierer gjennom året 2004.
Ullevål	10x50 ml 3 mg/ml	1472- 1911	Ca 1000 - 1300	Priser varierer gjennom året 2004

Andre legemidler

På spørsmål om apotek produserer/utleverer legemidler som berøres av samme problemstilling nevnes flere preparater som etterspørres i andre styrker enn legemidler med MT, for eksempel ketobemidon, morfin og digoksin. Ingen oppgir etterspørsel/produksjon av legemiddel i samme styrke som produkt med MT.

## 4. Diskusjon

Adenosin til injeksjon/infusjon (i enheter på 60 mg og oppover) benyttes på de fleste sykehus og anvendes ved diagnostikk av hjertet. Adenosin-løsningen gis som infusjon og spørsmål om styrke på løsningen er derfor også et praktisk spørsmål om infusjonshastighet. Det eneste aktuelle legemiddelet med markedsføringstillatelse (MT) i Norge er Adenosin 5 mg/ml fra Item Development AB og produktet har hatt MT siden 1998.

Apotek skal levere nøyaktig etter resept eller rekvisisjon. Det må derfor antas at apotek utleverer Items produkt dersom legen oppgir styrke 5 mg/ml. Dersom apotek får rekvisisjon på 3 mg/ml kan apoteket velge å ta valg av styrke/preparat opp med rekvisient for å endre forskrivningen til 5 mg/ml (produkt med MT) eller å få laget den aktuelle styrken selv. Det siste ser ut til å være vanlig praksis.



Leger har fri forskrivningsrett og kan følgelig velge den styrke de synes er best egnet. Av grunner vi ikke kjenner godt og som heller ikke er grundig undersøkt, velger tilsynelatende en del leger/sykehus å anvende 3 mg/ml som da må produseres i apotek. Ved muntlig henvendelse til apotek har vi fått opplyst at legene foretrekker det apotekfremstilte fordi den er lettere å dosere ved infusjon på grunn av lavere konsentrasjon av adenosin. Hvorvidt leger fortrinnsvis bør rekvirere legemidler med MT er et spørsmål om forsvarlig helsehjelp (Helsepersonelloven) og faller utenfor Legemiddelverkets kompetanseområde og er ikke tema i denne undersøkelsen. Det er i tillegg grunn til å anta at valg av preparat ikke styres av den enkelte lege, men er et valg som foretas av sykehuset/avdelingen ofte med bistand fra legemiddelkomiteer. Valg av preparat vil da bli foretatt ut fra en helhetsvurdering hvor for eksempel bruksegenskaper, leveringssikkerhet og pris kan være viktige momenter.

Tallmaterialet fra undersøkelsen antas å gi et reelt bilde av hva som ble produsert i apotek i 2004 da det er stor grunn til å anta at produksjon av adenosin til infusjon utelukkende skjer i serviceproduksjonsordningen. Undersøkelsen viser at omlag 40 % av de aktuelle adenosinpreparatene som ble benyttet i 2004 var fremstilt i apotek (målt i mengde adenosin). Hovedgrunnen antas å være at leger rekvirerer løsninger på 3 mg/ml uten at apoteket foreslår eller får gehør for forslag om å endre rekvireringen til 5 mg/ml. Vi har for eksempel ikke fått signaler som tyder på at apotekfremstilt adenosin er utlevert pga leveringsvanskeligheter med Adenosin fra Item.

Apotek og legemiddelindustri har vidt forskjellige rammevilkår og det er derfor ikke meningen at apotek skal konkurrere med industrien, men bare være et supplement for å dekke etterspørsel etter legemidler som ikke industrien leverer. Det er derfor heller ikke tillatt å reklamere for de apotekfremstilte legemidlene (legemiddelforskriften § 13-3). Etter det vi kan se reklameres det ikke åpent for apotekfremstilte legemidler. I hvilken grad apotek markedsfører apotekfremstilte legemidler internt i sykehuset (for eksempel gjennom legemiddelkomiteer eller ved arbeid med LIS-anbud og lignende) er ukjent. Pris vil nødvendigvis være et av flere sentrale momenter ved valg av preparat. Adenosin er imidlertid ikke omfattet av LIS-avtalene da det ikke er noe stort produkt omsetningsmessig.

Denne undersøkelsen tyder på at pris kan ha en viss betydning fordi det er vesentlige prisdifferenser, men det er ikke entydig at apotekfremstilt er billigst og prisen varierer dessuten gjennom året. Vi har fått opplyst at råvaretilgangen for sykehusapotekene er ujevn og råvareprisen varierer. I 2004 lå AUP på apotekfremstilt (omgjort til pris per gram adenosin) under Items produkt for 50 ml-enheter og betydelig over for enheter på 20 ml. I 2005 stiger prisen på apotekfremstilt (Haukeland) men det gjør også prisen på Items produkt. Felleskatalogen for 2005 oppgir kr 3670 for 10x50 ml tilsvarende ca 1500 per gram adenosin for Items produkt, mot Haukelands kr. 1800. Denne enkle prissammenlikningen tilsier at valg av apotekfremstilt adenosin neppe er begrunnet i økonomisk besparelse for sykehuset. Det er mer trolig at terapitradisjoner er avgjørende. Det viser også det faktum at det bare er noen få sykehus som benytter den apotekfremstilte styrken. Unntaket kan være nettopp apotekene ved Ullevål og Haukeland som kan ha glede av større ordretilgang for å senke den gjennomsnittlige produksjonskostnad. Vi har imidlertid ikke opplysninger som tilsier at dette er tilfelle.



En mulig konsekvens av liten/ redusert omsetning av legemidlet med MT kan være at MT-innehaver trekker produktet fra det norske markedet. Dette er svært uheldig dersom den direkte årsaken er at etterspørselen dreies over til apotekfremstilt legemiddel. Aktuelle tiltak kan være å begrense apoteks rett til å produsere bestemte legemidler (apotekloven § 7-1 tredje ledd) eller å innvilge økonomiske lettelser for MT-innehaver. I og med at etterspørselen i denne saken er etter en annen styrke enn det preparatet som har MT, og at valg av styrke på infusjonsløsningen (også) kan ha en faglig begrunnelse, er det ikke faglig riktig å forby apotek å fremstille adenosin 3mg/ml for injeksjon/infusjon.

## 5. Konklusjon

Andelen av apotekfremstilt adenosin i det aktuelle produktsegmentet er 40 % i 2004 (målt i mengde adenosin) og må karakteriseres som betydelig. Årsaken er tilsynelatende terapitradisjoner begrunnet i ønske om en annen og svakere konsentrasjon enn det som finnes tilgjengelig med MT. Legemiddelverket ser ikke bort fra at pris også kan influere på valg av legemiddel, men dette er ikke entydig og er neppe aktuell problemstilling for andre enn sykehus med stort forbruk.

Valg av adenosin-preparat er et egnet eksempel på den konflikten som kan oppstå mellom apotek- og industriefremstilt legemiddel. Undersøkelsen gir ikke grunnlag for å hevde at apotek aktivt fremmer salget av egentilvirkede legemidler i konkurranse med legemidler med MT. Det er imidlertid grunn til å følge med på forbruks- og prisutviklingen. Denne undersøkelsen alene gir ikke grunnlag for å foreslå et forbud mot apotekproduksjon av adenosin 3 mg/ml til injeksjon/infusjon.

Undersøkelsen underbygger imidlertid behovet for å regulere nærmere apoteks adgang til å tilvirke legemidler som også er tilgjengelige fra legemiddelindustrien. Dette vil bli gjort i forbindelse med den pågående gjennomgang av apoteklovgivningen. En slik regulering vil også kunne ha konsekvenser for apoteks adgang til å tilvirke adenosin til infusjon.