

Svar på høringsbrevet om opptak på byttelisten – Bytte av biologiske legemidler i apotek

Gedeon Richter Nordics AB viser til Legemiddelverkets brev datert 22.06.2021 om forslag til bytte på apotek mellom Terrosa og Forsteo.

Innledning

Biotilsvarende legemidler er som navnet sier, biologiske legemidler som kan vise en tilsvarende effekt og sikkerhetsprofil som referanselegemidlet. Biotilsvarende legemidler er dermed ikke identiske på samme måte som generiske legemidler.

Legemiddelverket skriver selv at et av kravene for å komme på byttelisten er at legemidlet skal være medisinsk likeverdig med referanselegemidlet;

“Etter at Byttegruppa har vurdert bioekvivalens gjør den en vurdering av om legemidlene er medisinsk likeverdige. Denne vurdering går ut på om det er trygt å sette legemidlene på byttelisten når en tar hensyn til andre forhold enn bioekvivalens, slik som sykdom/pasientgruppe, faren for alvorlige problemer ved uriktig bruk, behov for spesielt utstyr (injeksjonspenner, inhalasjonsutstyr) eller når små forskjeller i opptak fra pasient til pasient kan medføre problemer. Bare legemidler Byttegruppa anser som bioekvivalente og medisinsk likeverdige settes på byttelisten.”

Utifra vårt synspunkt vil eventuelle fordeler med bytte mellom biotilsvarende legemidler av teriparatid på apotek ikke veie opp for de potensielle risikoene det skulle medføre med påfølgende svekket pasientsikkerhet. Med særlig tanke på pasientgruppen og behandlingstiden, forskjeller i produktinformasjon (inkludert forskjellige administrasjonsformer), samt risiko for multiple bytter og bytte uten mulighet for behandlende leges overvåkning, foreslår Gedeon Richter at Terrosa ikke bør være byttbar med referanselegemidlet Forsteo på apotek. En slik endring skulle medføre en komplisering av pasientens behandling og bruk av legemidlet, samt en komprimering av sporbarheten til produktet.

I motsetning til automatisk bytte på apotek (dvs. automatisk substitusjon), ønsker Gedeon Richter å understreke at nåværende praksis med skifte mellom referanselegemiddel og biotilsvarende preparat på forskrivernivå (dvs. switch på engelsk) fortsatt støttes. Gedeon Richter vil også presisere at biologiske legemidler som i dag er på bytteliste, kun er mulig mellom parallellimporterte legemidler og legemidler som kommer fra samme tilvirker. Videre er også bytte på sykehus ikke sammenlignbart med bytte på apotek ettersom pasientene på sykehus er under overvåkning i motsetning til når behandlingen foregår hjemme.

Pasientgruppen

Teriparatid brukes til behandling av osteoporose, og for preparatene Forsteo og Terrosa gjelder følgende

“Behandling av osteoporose hos postmenopausale kvinner og hos menn med økt risiko for frakturer (se pkt 5.1). Hos postmenopausale kvinner er det vist en signifikant reduksjon i forekomsten av vertebrale frakturer og ikke-vertebrale frakturer, men ikke hoftefrakturer.

Behandling av osteoporose assosiert med vedvarende systemisk glukokortikoidbehandling hos kvinner og menn med økt risiko for frakturer (se pkt. 5.1).¹

Man regner med at mellom 240 000 og 300 000 nordmenn har osteoporose², og perorale bisfosfonater er vanlig som førstevalg ved osteoporosebehandling. For mer alvorlige tilfeller av osteoporose, kan teriparatid brukes som førstevalg.

Osteoporose er en tilstand som oftest rammer eldre kvinner, der økt tap av beinvev etter overgangsalderen til sammen med alder generelt er en faktor. Data fra reseptregisteret³ for 2019-2020, viser at forskrivning av teriparatid er størst i 4 aldersgrupper; 1)70-74, 2)65-69, 3)60-64 og 4)75-79 år. Det er vanlig at pasienter i disse aldersgrupper har andre sykdommer i tillegg til osteoporose og tar derfor sannsynligvis flere ulike medisiner samtidig. For de aller eldste pasientgruppene kan det være vanskeligere å ta til seg instruksjoner og bytte mellom legemidler kan derfor skape forvirring.

Som for alle pasienter, så er også osteoporosepasienter forskjellige og har ulike behov. Rådgivning med lege og sykepleier tilpasses den enkelte pasientens sykdomsbilde, men også livssituasjon. At pasienten er motivert og kjenner frihet til å foreta egne valg med sin behandling er viktige momenter under rådgivningen for å øke etterlevelse. Dette er også tatt opp i Sosial- og helsedirektoratets *Faglige retningslinjer for forebygging og behandling av osteoporose og osteoporotiske brudd* (2005)⁴ der det kommer frem at pasientens tilfredshet med konsultasjon og en god kommunikasjon med pasienten er viktig. Også Norsk revmatologisk forening sin prosedyre for utredning, behandling og oppfølging av osteoporose (revidert april 2021)⁵ angir at ved valg av behandling må det blant annet tas hensyn til gjennomførbarhet av behandling, og at pasientens ønsker, forståelse og etterlevelse skal vektlegges.

Viktigheten av opplæring er også angitt i Terrosas preparatomtale⁶

“Legemidlet bør utelukkende administreres med det gjenbrukbare, flerdose- leveringssystemet Terrosa Penn og kanylene som er oppført som compatible i instruksjonene som er vedlagt pennen. Pennen og kanylene følger ikke med Terrosa. Det skal ved oppstart av behandlingen brukes en pakning som inneholder en Terrosa sylinderrampulle og en Terrosa penn.

Terrosa skal ikke brukes med noen annen penn.

Pasientene skal gis opplæring i riktig injeksjonsteknikk (se pkt. 6.6.). Bruksanvisning som er vedlagt i kartongen for leveringssystemet er også tilgjengelig for å instruere pasienter i riktig bruk av pennen.”

Ved å introdusere bytte på apotek, skulle dette ikke bare skape forvirring hos pasientene, men også øke risikoen for feilbruk tatt i betraktning pasientenes forståelse/medisinetterlevelse. Gedeon Richter har vært i kontakt med et antall forskrivere for å få et bedre bilde på legenes forskrivningsmønster av teriparatid. Særlig på grunn av pasientgruppens alder, andre sykdommer og motorikk gjøres det en pasientindividuell bedømming av hvilket teriparatidpreparat som best passer

¹ Terrosa preparatomtale (12.10.2020), avsnitt 4.1

² <https://www.fhi.no/fp/folkesykdommer/beinskjorhet/beinskjorhet-og-brudd---fakta-om-os/>

³ Reseptregisteret.no, søkning gjort 20.05.2021. Tall basert på 2019-2020, hele landet, begge kjønn, forskrivning av H05AA02 teriparatid. Vedlegg 1

⁴ Sosial- og helsedirektoratet. Faglige retningslinjer for forebygging og behandling av osteoporose og osteoporotiske brudd. (2005) Avsnitt 7.4.

⁵ Norsk revmatologisk forening. Prosedyre for utredning, behandling og oppfølging av osteoporose. (revidert april 2021). Avsnitt «Medikamentell behandling»

⁶ Terrosa preparatomtale (12.10.2020), avsnitt 4.2 Administrasjonsmåte

pasienten. I tilknytning til forskrivning inkluderes det også rådgivning med en lege eller sykepleier der pasienten får råd og instruksjoner i hvordan det forskrevne legemidlet skal administreres. Som regel setter klinikken av opptil 1 time til opplæring av rett administrasjonsteknikk til pasienten. Pasienten mottar også en kjølebag og skriftlig informasjon om hvordan den forskrevne pennen skal administreres. Hvis det blir mulig at pasienten opplever på apoteket å få et annet legemiddel enn det som er foreskrevet, vil det ikke bare medføre forvirring for pasienten, men også merarbeid for lege/sykepleier ettersom ny opplæring da blir påkrevet. Tid til korrekt opplæring av pasienter er også noe som skulle bli praktisk talt umulig for apotek å gjennomføre. Fra et miljøperspektiv skulle det også være risiko for økt sløseri med penner og ampuller samt hjelpemidler.

Medisinetterlevelse er allerede en utfordring i denne pasientgruppen. Som regel er det regelmessig oppfølging etter oppstart for å sikre etterlevelse samt oppfølging av bivirkninger, ettersom effekt er avhengig av regelmessig og korrekt administrasjon. Bytte på apotek ved start eller under pågående behandling skulle redusere etterlevelse i stor grad.

Ytterligere ett moment som det bør tas hensyn til er at teriparatid har en maksimal behandlinglengde på 2 år. Om det skulle oppstå feiladministrering og påfølgende bivirkninger eller manglende effekt påvirker dette pasientens mulighet til å fullt utnytte sin teriparatidbehandling. Følgen kan bli at pasienten ender opp med et behandlingsalternativ mindre.

Forskjeller i produktinformasjon og administrering

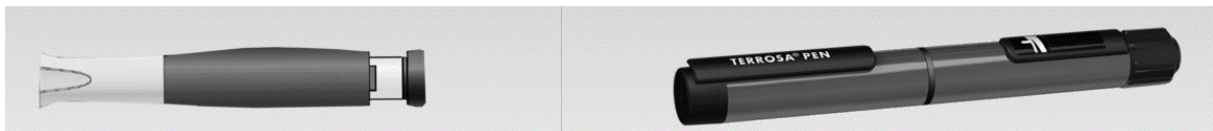
Om man sammenligner produktinformasjonen til Terrosa og Forsteo, er det vesensforskjeller mellom produktenes administrasjonsteknikk (se vedlegg 2).

Som angitt i avsnittet ovenfor og i produktinformasjonen skal produktene bare selvadministreres dersom pasienten har fått tilstrekkelig opplæring og har tilgang til faglig ekspertise. I samsvar med produktenes preparatomtale er det også angitt i produktenes pakningsvedlegg at pasienten skal bruke legemidlene så lenge legen forskriver det.

Terrosa	[...]Injisér Terrosa hver dag så lenge legen din forskriver det til deg.[...]
Forsteo	[...]Injisèr FORSTEO hver dag så lenge legen din forskriver det til deg.[...]

Om pasienten opplever å få ulike teriparatidpreparater under sin behandling skulle dette føre til forvirring i forhold til hva som er angitt i pakningsvedlegget samt påfølgende unødvendig kontakt og spørsmål til både apotek og klinikk.

Om man ser nærmere på pennene som brukes for Terrosa og Forsteo, er det tydelig at disse er ulike.



Forskjellen i administrasjonsutstyret er også angitt i Terrosas metodevurdering⁷ gjort av Statens legemiddelverk i mars 2021. At administrasjonsutstyret er ulikt er naturlig ettersom Forsteo er en enkeltdosepenn for 28 dagers behandling mens Terrosa er en multidosepenn der pennen beholdes under hele behandlingen og det bare er ampullen som byttes. Om pasienten er opplært i Forsteo og så får Terrosa på apoteket under behandlingen, er det en risiko for at pasienten forveksler produktene og kaster Terrosa-pennen etter 28 dager. Dette fører igjen til merarbeid og sløsing med tid ettersom pasienten må til apoteket for å få en ny penn. På samme måte er det en risiko for

⁷ Statens legemiddelverket. Metodevurdering av legemiddel under folketrygden (blåreseptordningen) for Terrosa (teriparatid) til behandling av osteoporose. 22.03.2021.

feilbruk dersom pasienten er opplært i Terrosa og bytte av ampuller og får Forsteo under behandlingen og forsøker å bytte ampulle i Forsteo-pennen.

Terrosa	[...]Hver ampulle skal kastes på forsvarlig måte etter 28 dager etter førstegangsbruk, selv om den ikke er helt tom.[...]
Forsteo	[...]Pennen skal kastes på forsvarlig måte etter 28 dagers bruk, selv om den ikke er helt tom. [...]

En stor forskjell mellom pennene er hvordan dosen angis og stilles inn på pennen. Ett annet eksempel som er mindre synlig ved første øyekast, men viktig for pasientens overholdelse av korrekt bruk og pasientsikkerhet, er at for Terrosa skal kanylen skrues på plass mens for Forsteo skal kanyler presses på.

Terrosa	[...]Skru kanylen med urviseren på ampulleholderen.[...] Når du skal angi den faste daglige dosen på 80 mikroliter, vrir du doseringsknappen med urviseren til den stopper og ikke kan roteres ytterligere. Kontroller at displayet viser et pilsymbol og at det er på linje med indikatorstripen. Ved dosevridning avgir pennen en hørbar klikkelyd og gir merkbar motstand. Prøv aldri å tvinge doseringsknappen lenger med kraft.[...]
Forsteo	[...]Press kanylen rett inn på sylinderrampen.[...] Trekk ut den sorte injeksjonsknappen til den stopper. Kontrollér at den røde stripen vises. [...]

Faren for alvorlige problemer ved uriktig bruk

Ut ifra ett pasientsikkerhetsperspektiv er det fortsatt ett behov for mer dokumentasjon på effekt og sikkerhet av bytte på apotek mellom biotilsvarende legemidler da risikoene for immunologiske reaksjoner ikke er fullstendige⁸.

Viktigheten med å forbedre sporbarhet til biologiske legemidler er angitt i både Terrosa og Forsteo sine preparatomtaler. I tillegg er Terrosa underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig (dvs. markert med svart triangel) til forskjell fra Forsteo. I praksis betyr dette at helsepersonell og pasienter spesielt oppfordres til å melde bivirkninger i forbindelse med bruk av Terrosa. Med tanke på sporbarheten til biologiske legemidler og at Terrosa er underlagt særlig overvåking, er det viktig at Terrosa og Forsteo ikke forveksles ved bivirkningsrapportering. Det er ikke mulig for Gedeon Richter sin kvalitet- og bivirkningsenhet å vite hvordan Forsteo sine batchnummer er angitt. Ved de tilfellene de mottar bivirkningsrapporter som ikke stemmer overens med Terrosa sine batchnummer må de automatisk anta at batchnummer er feil angitt av rapportør eller feil angitt på forpakningen samt legge mer tid på oppfølging som kan oppleves som belastende for rapportør.

I spontanrapporter etter markedsføring har det vært tilfeller av feilmedisinering der hele innholdet (inntil 800 mikrogram) av en teriparatid-penn er administrert i en dose⁹. Rapporterte forbigående reaksjoner omfatter kvalme, svakhet/letargi og hypotensjon. I noen tilfeller oppsto det ikke bivirkning som følge av overdoseringen.

Over- eller underdosering og bivirkninger er resultat av uriktig bruk og forvirring hos pasienter om de får ett teriparatid-preparat på apotek som de ikke har fått korrekt og tilstrekkelig opplæring i. Når

⁸ Godkännande och uppföljning av biosimilarer. Information om biosimilarer från Läkemedelsverket. https://www.tlv.se/download/18.36e5d52515ff45d25e39eb97/1512120479369/kunskapsunderlag_biosimilare_r_lakemedelsverket.pdf [sist brukt 19.05.2021]

⁹ Terrosa preparatomtale (12.10.2020), avsnitt 4.9

klinikken forskriver og gir opplæring for Terrosa eller Forsteo, er dette med den forutsetningen at det er det spesifikke legemidlet som pasienten får på apotek og som lege/sykepleier siden følger opp med pasienten. Basert på gjeldene oppfølgingspraksis så er det risiko at pasienten over en relativ lang periode (inntil et år) administrerer produktet på feil måte der de ikke har mulighet å merke at de får i seg en korrekt dose av legemidlet som igjen påvirker pasientens mulighet å nå terapeutisk mål med behandling.

Konklusjon

Informasjon om forskjellene mellom Terrosa og Forsteo er ikke angitt i produktinformasjonen. Ved bytte på apotek skulle det være apotekets ansvar å gi korrekt og pasienttilpasset informasjon om forskjeller, kontrollere at pasienten har forstått injeksjonsteknikken samt ytterligere ansvar i oppfølging av bivirkninger.

Gedeon Richter som legemiddelfirma legger ned mye tid på opplæring og informasjon til leger og sykepleiere på klinikkene. Det finns mange apotek i Norge, og det kan være store avstander mellom apotekene. I tilknytning til at teriparatid forskrives i et mye mindre antall årlig en visse andre ikke-perorale legemidler, er det ikke mulig for Gedeon Richter å gi den samme utfyllende informasjonen til apotek som for klinikker, og det er ikke økonomisk mulig å utstyre alle apotek med Terrosa-spesifikke hjelpemidler.

Manglende overholdelse av korrekt bruk ved behandlingsregimet kan representere en kritisk hindring i å nå det terapeutiske målet. Riktig bruk av legemidlet er grunnleggende for å øke overholdelsen av det foreskrevne behandlingsregimet samt for å oppnå så høy suksessrate som mulig i å nå pasientens mål med behandlingen. I tillegg til økt risiko for komplikasjoner og redusert mulighet for effektiv behandling for pasienten, innebærer dette også dårlig utnyttning av helsetjenester samt ekstra samfunnsmessige kostnader. På grunn av dette, anser Gedeon Richter at det ikke finnes tilstrekkelig medisinsk likeverdighet mellom Terrosa og Forsteo som muliggjør bytte på apotek da dette skulle lede til komplikasjoner.

Med vennlig hilsen,

Jonatan Lundgren

Market Access Manager

E-post: jonatan.lundgren@gedeonrichter.eu

Tel: +46 (0) 722079425

Vedlegg:

1. Reseptregister, teriparatid (20.05.2020)
2. Terrosa og Forsteo sine pakningsvedlegg, inkludert bruksanvisning