

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 follitropin alfa-preparat.

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.

Gedeon Richter sitt synpunkt er at eventuelle fordeler med bytte på apotek mellom biotilsvarende legemidler ikke veier opp for risikoene dette skulle medføre og at det kan lede til at pasientsikkerheten svekkes. Med tanke på forskjeller i produktinformasjon, inkludert forskjellige administrasjonsformer, samt risiko for multiple bytter og bytte uten mulighet for behandlende leges overvåkning, motsetter Gedeon Richter seg at Bemfola skal være byttbar på apotek med andre follitropin alfa-preparat. En slik endring skulle medføre komplisering av pasientens behandling og legemiddelbruk og 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 forskrивernivå (dvs. switch på engelsk) fortsatt støttes. Gedeon Richter vill også presisere at biologiske legemidler som i dag er på bytteliste, kun er mulig mellom parallell importerte legemidler og legemidler som kommer fra samme tilvirker.

Pasientgruppen og behandling

Follitropin alfa-preparat brukes i forbindelse med fruktbarhetsproblemer til både menn og kvinner.

Indikasjon¹:

Hos voksne kvinner

- *Anovulasjon (inkludert polycystisk ovarialsyndrom, PCOS) hos kvinner som ikke har respondert på behandling med klomifensitrat.*

¹ Indikasjonstekst for Bemfola (SPC 12.11.2018). Tilsvarende indikasjonsteksten til Gonal-f (SPC 12.12.2019)

- Stimulering av multippel follikkelutvikling hos kvinner som gjennomgår superovulasjon i forbindelse med assisterte befruktningsteknikker som for eksempel in vitro-fertilisering (IVF), gamet-intrafallopisk transfer eller zygot-intrafallopisk transfer.

- Follitropin alfa i kombinasjon med et luteiniserende hormon (LH) er anbefalt for stimulering av follikulær utvikling hos kvinner med alvorlig LH- og FSH-mangel. I kliniske studier ble disse pasientene definert ved et endogent LH-serumnivå < 1,2 IE/l.

Hos voksne menn

- Follitropin alfa er indisert for stimulering av spermatogenese hos menn som har medfødt eller ervervet hypogonadisme ved samtidig behandling med humant koriongonadotropin (hCG)

Mens fruktbarhetsproblemer er vanlige, er det også et vanskelig emne for de personer det rammer og det kan ta tid for et par å oppnå graviditet. Sjansene for å bli gravid avhenger av en rekke faktorer, der kvinnens alder er en av de aller viktigste enkeltfaktorene ettersom eggkvaliteten blir dårligere ved 35-årsalderen. Utdrag fra reseptregisteret² for 2019-2020 viser at de største gruppene pasienter for follitropin alfa er pasienter i alderen 35-39 år, etterfulgt av aldersgruppene 30-34 år og 40-44 år. Om det skulle oppstå feil under behandlingen, er pasienten tvunget å avbryte sin behandling. Dette medfører at kostnader for den brutte behandlingen går tapt i sin helhet. Ny behandling må da startes opp igjen, noe som ofte er måneden/måneder etter avbrutt behandling. For de par eller enkeltpersoner som bestemmer seg for å begynne med fertilitetsbehandling, vurderes ikke bare bivirkninger eller kostnader med behandlingen, men også den følelsesmessige belastningen som behandlingen innebærer om den ikke skulle resultere i en graviditet og hva som kan føles som en kamp mot tiden.

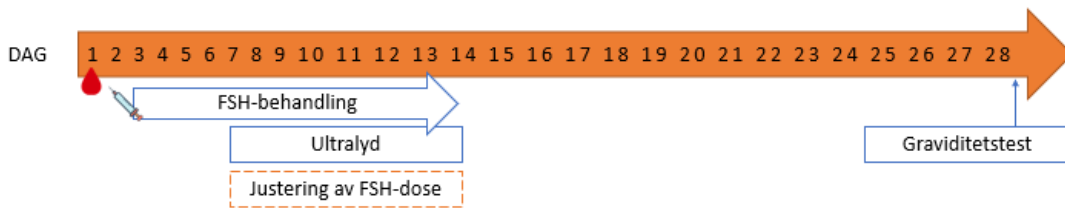
Selv om Bemfola og Gonal-f 300 IE og 450 IE vurderes som medisinsk likeverdige, brukes de ikke på samme måte i praksis.

Ved anovulasjon gis follitropin alfa (FSH) som en kur med daglige injeksjoner og et vanlig behandlingsregime består av 75-150 IE FSH daglig. Denne dosen økes fortrinnsvis etter 7-14 dagers mellomrom for å oppnå sterk respons og tilpasses pasientens individuelle respons. Responsen følges ved å måle follikkelstørrelse med ultralyd og/eller østrogenspeil i serum. Dersom pasienten ikke responderer etter 4 ukers behandling, bør man avbryte behandlingssyklusen og pasienten bør gjennomgå ytterligere evaluering, før hun deretter kan begynne på nytt med en høyere startdose enn i den avbrutte syklusen.

Ved stimulering av follikkelutvikling består et vanlig behandlingsregime av en kur på 150-225 IE FSH daglig fra dag 2 eller 3 i menstruasjonssyklusen og fortsetter til man har en tilstrekkelig follikulær utvikling (etter vurdering av serumøstrogen og/eller ultralydundersøkelse). Dosen justeres etter pasientens respons, dog vanligvis ikke til mer enn 450 IE daglig. Tilstrekkelig follikulær utvikling oppnås i gjennomsnitt ved tiende behandlingsdag (5–20 dager)³.

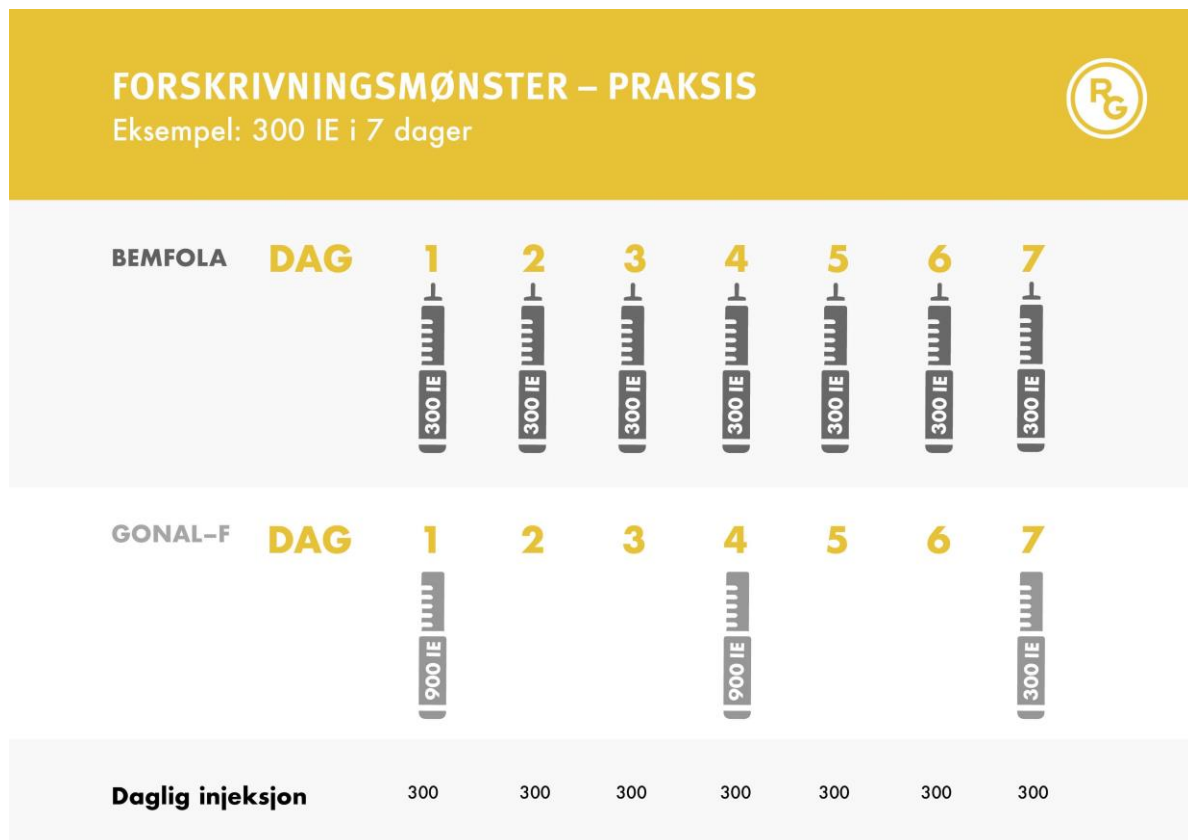
² Reseptregisteret.no, søkning gjort 19.05.2021. Tall basert på 2019-2020, hele lander, begge kjønn, forskrivning av G03GA05 follitropin alfa. Vedlegg 1

³ Bemfola preparatomtale (12.11.2018), avsnitt 4.2



For både anovulasjon og stimulering av follikkelutvikling er altså pasienten til rutinemessige kontroller hos klinikken for å måle responsen og justering av dosen under en relativt kort behandlingsperiode sammenlignet med behandlinger for andre tilstander og sykdommer. Behandling med follitropin alfa krever dermed en viss tidsforpliktelse av lege og helseteam, i tillegg til tilgjengelig adekvat overvåkingsutstyr. Hos kvinner kreves sikker og effektiv bruk av follitropin alfa regelmessig overvåking av ovarialrespons med ultralyd, alene eller helst i kombinasjon med måling av serumøstradiolnivåer⁴.

Et eksempel på behandling i praksis: Legen har forskrevet behandling på 300 IE daglig i 7 dager. Legen vil enten skrive Bemfola 300 IE x 7 eller Gonalf 900 IE x2 +300 IE x1. Dermed er det ikke praktisk mulig å gjennomføre bytte på apotek med den forskrevne dosen på 300 IE daglig. Dette eksempelet er illustrert nedenfor.



Dette er ett eksempel av mange hvor det ikke lar seg gjennomføre med bytte i apotek. Om ytterligere forklaring ønskes så kontakt oss gjerne.

Videre blir dessverre ikke alle pasienter som får fertilitetsbehandling gravide på første forsøk. Ved forsøk 2 og 3 er det ofte praksis at legen endrer produkt da dette er en av få muligheter til å gjøre

⁴

Bemfola preparatomtale (12.11.2018), avsnitt 4.4

noe annerledes overfor pasienten. Dette gir en økt trygghet hos pasienten at legen vill forsøke alle muligheter for at pasienten skal oppnå graviditet. Bytte midt i en behandling forekommer ikke ettersom det ikke er fordelaktig for behandlingsresultatet. Om bytte på apotek blir en virkelighet, så er dette ikke lengre ett alternativ for leger da det kommer være vanskelig å utelukke hva som ikke fungerte under forrige behandling.

Pasientene som gjennomgår behandling med follitropin alfa-preparat får detaljert informasjon av lege/sykepleier i korrekt bruk innen behandlingen startes, og får deretter tett oppfølging av fertilitetsklinikken. Om behandlingen skulle medføre at pasienten får ulike legemidler er det stor risiko at dette skulle bidra til stress for pasienten i å utføre behandlingen korrekt, samt i å få det ønskede resultatet, en graviditet.

Forskjeller i produktinformasjon og administrering mellom Bemfola og Gonal-f

Det er flere forskjeller i produktinformasjonen til Bemfola og Gonal-f (se vedlegg 2) som er av betydning i forhold til vurdering av byttbarhet i apotek.

Både Bemfola og Gonal-f administreres i hovedsak selv av pasienten etter at pasienten har fått opplæring i korrekt injeksjonsteknikk for det spesifikke produktet ved forskrivning. Forskrivende lege og sykepleier bruker tid på å forstå pasientens behov for opplæring og oppfølging innen legemiddel forskrives og tar da i betraktning pasientens forståelse/medisinetterlevelse.

Korrekt opplæring og bruk er en viktig del av behandlingen. Det er flere forskjeller i administreringsteknikk mellom Bemfola og Gonal-f. Allerede i avsnitt 4.2, er det angitt i både Bemfola og Gonal-f sine produktomtaler at pasienter skal få opplæring i korrekt injeksjonsteknikk og at første injeksjonen skal gis under nøye medisinsk overvåkning.

Bemfola	Behandlingen bør initieres under tilsyn av en spesialist med erfaring i behandling av fertilitetsforstyrrelser. Pasientene må få korrekt antall pinner for behandlingsforløpet sitt og få opplæring i korrekte injeksjonsteknikker. [...] <u>Administrasjonsmåte</u> Bemfola er ment for subkutan bruk. Den første injeksjonen med Bemfola bør gis under nøye medisinsk overvåkning. Selvadministrering av Bemfola bør bare foretas av pasienter som er godt motivert, tilstrekkelig opplært og som har tilgang til faglig ekspertise. [...]
Gonal-f	Behandling med GONAL-f bør utføres av en spesialist med erfaring i behandling av fertilitetsproblemer. [...] <u>Administrasjonsmåte</u> GONAL-f er ment for subkutan bruk. Injeksjonen bør settes på samme tidspunkt hver dag. Den første injeksjonen med GONAL-f bør gis under nøye medisinsk overvåkning. Selvadministrering av GONAL-f bør bare foretas av pasienter som er godt motivert, tilstrekkelig opplært og som har tilgang til faglig ekspertise. [...]

Ifølge de godkjente produktomtalenene bør den første injeksjonen gis under nøye medisinsk overvåkning, og selvadministrering bør bare utføres av pasienter som har tilstrekkelig opplært og ved tilgang til faglig ekspertise. Dette er ikke mulig å gjennomføre ved automatisk bytte i apotek.

Om det skulle oppstå situasjoner der pasienten har fått opplæring i Bemfola, men ender opp med Gonal-f på apoteket, skulle dette medføre at pasienten ikke har fått den behandlingsrådgivningen som den har rett til å være i strid med de krav som stilles i produktenes preparatomtaler.

Det er flere forskjeller i administreringsteknikk mellom Bemfola og Gonal-f. En stor forskjell er at Bemfola finns som injeksjonsvæske i en ferdigfylt penn (engangspenn), mens Gonal-f finns dels som pulver og væske til injeksjonsvæske samt som ferdigfylt penn (multidosepenn). For Gonal-f 75 IE (pulver og væske til injeksjonsvæske) er det mulighet for å løse opp lutropin alfa med Gonal-f og administrere sammen som en enkelt injeksjon. Da dette ikke er mulig med Bemfola engangspenn og Gonal-f multidosepenn som finns som ferdigfylte penner, utgjør dette ytterligere en risiko for pasienter å få korrekt opplæring og legemiddel ved automatisk bytte på apotek om pasienten har fått opplæring i Gonal-f 75 IE. Gonal-f (pulver og væske til injeksjonsvæske) skal også oppbevares i romtemperatur, noe som ikke er tilfellet for Bemfola engangspenn eller Gonal-f multidosepenn.

Ved å sammenligne bruksanvisningen til Bemfola og Gonal-f er det tydelig store forskjeller i administreringsteknikk ettersom Bemfola er en engangspenn og Gonal-f finns som pulver og væske til injeksjonsvæske samt som multidosepenn. Av denne anledning, er det i Gonal-f sitt pakningsvedlegg inkludert en behandlingsdagbok for å ha kontroll på hvor mange ganger en forpakning kan brukes. Dette finns ikke for Bemfola ettersom den er for engangsbruk. Også den kvalitative sammensetningen til Bemfola og Gonal-f er ulike. Ettersom Gonal-f er tiltenkt for flerbruk, er det inkludert konserveringsmiddel (m-kresol) i formuleringen, noe som ikke finns i Bemfola. Ett annet eksempel som er mindre synlig ved første øyekast, men viktig for pasientens overholdelse av korrekt bruk og pasientsikkerhet, er att kanyler for Bemfola skal klikkes på plass mens for Gonal-f skal kanyler skrues på. Forskjeller i håndtering av nålen medfører en risiko at pasienter ikke preparerer produktet rett som videre kan lede til for eksempel lekkasje mellom penn og nål ved administrering og at pasienten ikke får sin korrekte dose og dermed ikke ønsket effekt.

Bemfola	[...]Hold pennen i sidene og trykk nålen fast ved å klikke den på plass. Ikke skru den på. Du vil høre et klikk når den er ordentlig festet.[...]
Gonal-f	[...]Skru den gjengede tuppen på GONAL-f ferdigfylt penn fast i den ytre kanylehetten til du føler lett motstand.[...]

Informasjon om forskjellene mellom Bemfola og Gonal-f er ikke angitt i produktinformasjonen. Dette er altså noe som apotek selv eventuelt må informere om under byttet. Norge er ett langstrakt land med mange apotek i distriktene. Fra apotek til apotek, og særlig distriktsapotek, så kan det gå lang tid mellom hver pasient som står på fertilitetsbehandling, og er dermed ikke oppdatert eller har tilstrekkelig med kunnskap for å kunne gi tilstrekkelig opplæring og faglig ekspertise den dagen det kommer en pasient som gjennomgår fertilitetsbehandling. Dette er en av årsakene til att det er viktig at pasienten får det legemiddel som den har fått opplæring i korrekt bruk hos fertilitetsklinikken.

Bemfola sin engangspenn er spesielt utviklet for at den ikke skal være lik Gonal-f multidosepenn for å unngå mulige medisineringsfeil⁵. Bemfola sin engangspenn er betydelig mindre enn nåværende tilgjengelige multidosepenner. Kontrollmekanismer for volum- og injeksjon i Bemfola engangspenn er utviklet for å forhindre feil under administrering, som for eksempel forhindring av gjenbruk, samt for å redusere forskriverens opplæring i korrekt injeksjonsteknikk. Forhindring av feildosering er ytterligere støttet av grafisk veiledning ved at hver pennestyrke er fargekodet på ytre forpakning og selve pennen, samt bruksanvisningen som finns med i forpakningen.

⁵ Bemfola risk management plan (v. 2.0)

Bemfola er designet som en engangspenn for å minimere risikoen for pasientforvirring og feilbruk. Forskning utført med IVF-pasienter har vist at en av fordelene med engangspenn er at den reduserer sjansene for at det oppstår en rekonstitusjonsfeil. Økt pasienttillit, doseringskonsistens og doseringsnøyaktighet er sentrale krav for å maksimere forutsigbarheten og suksessfulle resultat av ovariestimulering⁶. I en annen studie med pasienter som fikk humane veksthormoninjeksjoner, var de fem nøkkelegenskaper som ble identifisert av pasienter pålitelighet, brukervennlighet, minst mulig smerte, brukersikkerhet og et lite antall trinn som kreves for administreringsforberedelse⁷. Manglende overholdelse av korrekt bruk ved behandlingsregimet kan representere en kritisk hindring i å nå det terapeutiske målet og i verste fall at pasienten må avbryte sin behandling. Riktig bruk av legemidlet er avgjørende for å øke overholdelsen av det foreskrevne behandlingsregimet samt for å oppnå så høy suksessrate som mulig for å nå pasientens mål med behandlingen.

Faren for alvorlige problemer ved uriktig bruk

Da det ikke kan dokumenteres absolutt likhet mellom biotilsvarende legemidler og referanselegemiddel, er det viktig å kartlegge immunogenisitet. 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.

Ett viktig moment i overvåkingen av biologiske legemidler er å forsikre at legemidlene er sporbare. Dette er også gjengitt i Bemfolas preparatomtale⁹

For å bedre sporbarheten av biologiske legemidler skal det administrerte legemidlets navn og batchnummer oppgis tydelig i journalen. Follitropin alfa er et potent gonadotrop middel som kan forårsake milde til alvorlige bivirkninger. Det må bare brukes av leger med lang erfaring i behandling av fertilitetsproblemer. Behandling med gonadotropin krever en viss tidsforpliktelse av lege og helseteam, i tillegg til tilgjengelig adekvat overvåkingsutstyr. Hos kvinner kreves sikker og effektiv bruk av follitropin alfa regelmessig overvåking av ovarialrespons med ultralyd, alene eller helst i kombinasjon med måling av serumøstradiolnivåer. Det kan være en viss forskjell i respons på behandling med FSH mellom pasienter, med dårlig respons på FSH hos noen pasienter og overdreven respons hos andre. Den laveste effektive dosen i forhold til behandlingsmålet bør brukes hos både menn og kvinner.

Dette bør tas hensyn til ettersom noen pasienter får første halvdel av sin Bemfola-behandling forskrevet før det gjøres en ultralyd. Avhengig av ultralydresultatet får pasienten en ny resept med resterende del av behandlingen som i noen tilfeller kan være med en endret dosering. Om pasienten under sin behandling skal gå over til et nytt produkt så er det stor sannsynlighet for at dette påvirker korrekt bruk og kan også påvirke sporbarheten i sammenheng med bivirkninger og som nevnt på første siden, kan det bli vanskeligere for leger å utelukke årsak til mislykket behandling.

Som allerede nevnt ovenfor finnes det potensial for uriktig bruk om pasienten har fått opplæring i Bemfola, men kommer hjem med Gonal-f eller omvendt. Dette kan medføre feilbruk, manglende

⁶ Markle RL, King PJ, Martin DB. Characteristics of successful human chorionic gonadotrophin (hCG) administration in assisted reproduction. *Fertil Steril* 2002, 78(Suppl 1):S71-S72.

⁷ Dumas H, Panayiotopoulos P, Parker D, Pongpaichana V. Understanding and meeting the needs of those using growth hormone injection devices. *BMC Endocr Disord* 2006, 6:5

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 Bemfola preparatomtale (12.11.2018), avsnitt 4.4

behandlingseffekt og bivirkninger. En av risikoene er at pasienten setter en overdose ettersom pennene er ulike. For eksempel finns det ikke samme kontrollmekanisme for å forhindre volum- og injeksjon i Gonal-f som er en multidosepenn som det finns for Bemfola (enkeltdosepenn). Effekten av overdosering med follitropin alfa er ikke kjent, men det er en mulighet for at ovarialt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) kan forekomme¹⁰. OHSS en tilstand som kan manifestere seg med økende alvorlighetsgrad. Overholdelse av anbefalt dose follitropin alfa og administrasjonsregime kan minimere risikoen for ovarial hyperstimulering.

Konklusjon

Gedeon Richter anser at pasientsikkerheten skulle svekkes om Bemfola og Gonal-f blir byttbare på apotek. Endring i pasienters behandling med follitropin alfa bør kun skje under forskrivers vurdering og overvåkning.

Med tanke på forskjellene mellom produktenes administrering og fare for uriktig bruk, økte kostnader samt tatt i betraktning pasientgruppen og målet med behandlingen, anser Gedeon Richter at det ikke finnes tilstrekkelig medisinsk likeverdighet for at byttbarhet på apotek kan aksepteres.

Med vennlig hilsen

Hanne W. Antonsen

Hanne.antonsen@gedeonrichter.eu

Mobil: 911 76 251

Vedlegg:

1. Reseptregister, follitropin alfa (19.05.2020)
2. Bemfola og Gonal-f sine pakningsvedlegg, inkludert bruksanvisning

¹⁰ Bemfola preparatomtale (12.11.2018), avsnitt 4.4 s.5-6 og 4.9