



Generiske legemidler – ikke så like som vi tror?

KOMMENTAR

KARSTEN MIDTVEDT

E-post: kmidtved@ous-hf.no

Karsten Midtvedt er overlege ved Oslo universitetssykehus.

IDA ROBERTSEN

ANDERS ÅSBERG

Forfatterne har ikke oppgitt noen interessekonflikter.

Skovlund tar opp et viktig tema når hun poengterer hvor forskjellige godkjente bioekvivalente legemidler kan være (1). Ved såkalte «narrow therapeutic index» (NTI) legemidler, dvs. legemidler der avstanden fra subterapeutisk til toksisk plasmakonsentrasjon er kort og små forskjeller i legemidlers formulering kan få alvorlige konsekvenser for pasienten er kravene til «likhet» imidlertid satt enda strengere. Både Food and Drug Administration og European Medicines Agency (EMA) har definert at for slike legemidler skal bioekvivalensgrensen snevres inn til 0,90–1,11 for enten AUC- eller C_{max}-ratioene, eller begge deler.

I transplantasjonsmedisin bruker vi flere NTI legemidler. Et av de viktigste immundempende legemidlene ved organtransplantasjon er takrolimus og originalpreparatet doseres 2 ganger daglig. For å unngå for lave (økt fare for avstøtning) eller for høye nivåer (økt risiko for bivirkninger som kreft, diabetes, hyperlipidemi etc.) doseres takrolimus etter målte C_o konsentrasjoner.

Ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet ble det i 2011 bestemt at vi skulle bytte fra original til generisk takrolimus. Bioekvivalensdata på eldre friske frivillige fantes ikke. Ved nyretransplantasjon er nå 30 % av pasientene > 65 år. Vi ønsket derfor å verifisere bioekvivalens og randomiserte 30 pasienter > 65 år på transplantasjonstidspunktet til enten original takrolimus eller det generiske preparatet (2). I en stabil fase (uten behov av takrolimus dosejusteringer) gjennomførte vi en full 12-timers farmakokinetisk (PK) undersøkelse av takrolimus (14 konsentrasjonsmålinger) før pasienten ble switchet 1:1 til generika eller originalen (cross-over). Annen medikasjon forble uendret. Ny 12-timers PK undersøkelse ble gjennomført en drøy uke etterpå. Vi fant da at det vi til daglig brukte som monitoreringsverktøy - C_o for original vs generika viste bioekvivalens (6.6 ± 1.4 vs 6.6 ± 1.4 µg/L, 90 % konfidensintervall (KI) 0.92–1.06, p=0.80). Til vår store overraskelse fant vi stor forskjell i AUC_{0–12} (original vs generika; 115 ± 27 vs 136 ± 38 µg*h/L, 90 % KI 1.10–1.24, p < 0.01) og for C_{max} (originalen vs generika; 19.6 ± 6.3 vs 30.2 ± 6.3 µg/L, 90 % KI 1.35–1.65, p < 0.01).

Medikamentene var definitivt ikke bioekvivalente! Det var ekstra urovekkende at Co konsentrasjonene ikke avslørte den store forskjellen i AUC og Cmax mellom preparatene. Legemiddelutvalget ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet forstod alvorret, avbrøt kontakten med firma og vi har etter dette forholdt oss til originalmedikamentet.

Vi støtter Skovlund i sin oppfordring om å lytte til pasientenes opplevelser ved bytte mellom generiske legemidler og anmoder kollegaer om å være på vakt ved innføring av nye generika. Pasientene kan ha rett! Vi oppfordrer også SLV til å kontakte EMA og be om at det for NTI medikamenter også må stilles krav til utprøving på faktiske pasienter i alle aldersgrupper og ikke bare (unge) friske frivillige som får enkeltdoser.

LITTERATUR:

1. Skovlund E. Hvor forskjellige kan generiske legemidler være? Tidsskr Nor Legeforen 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.19.0383. [PubMed][CrossRef]
2. Robertsen I, Åsberg A, Ingerø AO et al. Use of generic tacrolimus in elderly renal transplant recipients: precaution is needed. Transplantation 2015; 99: 528–32. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 9. desember 2019. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0740
© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no