

Forskrivning av virkestoff i stedet for preparat – på høy tid

Sammendrag

Bakgrunn. Generisk substitusjon (også kalt likeverdig bytte av legemidler) ble innført i Norge i 2001. Dette innebærer at apotekene ble pålagt å bytte ut det legemidlet som er anført på resepten med et billigere synonympreparat hvis dette finnes. Et alternativ vil være at legen i stedet for å bruke produsentens handelsnavn skriver legemidlets virkestoff (generisk navn) på resepten og at det overlates til apoteket å utlevere det billigste preparatet med det aktuelle virkestoffet. I denne artikkelen presenterer vi hvilke ordninger som eksisterer i andre land og diskuterer fordeler og ulemper med forskrivning av virkestoff.

Materiale og metode. Litteratur om generisk substitusjon og forskrivning av virkestoff ble identifisert gjennom søk i databasen PubMed. I tillegg ble organisasjoner og myndigheter i Norge og andre land kontaktet for informasjon.

Resultater. I Storbritannia har forskrivning av virkestoff vært dominerende i lengre tid. I Sverige er det nylig avsluttet et vellykket prøveprosjekt med forskrivning av virkestoff. Vi har ikke identifisert noen avgjørende faglige argumenter mot denne ordningen.

Fortolkning. Det er ikke funnet noe vitenskapelig grunnlag for ikke å innføre forskrivning av virkestoff. Ordningen vil trolig bidra til økt pasienttrygghet fordi det vil være samsvar mellom legemiddelnavnet på resepten og navnet på virkestoffet på det legemidlet apoteket utleverer.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 431

Siri Nelson

Lars Slørdal

Olav Spigset

olav.spigset@legemidler.no

Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer

Det medisinske fakultet

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
7489 Trondheim

og

Avdeling for klinisk farmakologi

St. Olavs Hospital

1.3. 2001 ble generisk substitusjon (også kalt likeverdig bytte) av legemidler innført i Norge. Apoteket kan da bytte ut det midlet som står på resepten med et billigere preparat med samme virkestoff, legemiddelform og styrke, men eventuelt med andre hjelpestoffer, et annet handelsnavn (preparatnavn) og et annet utseende (1, 2). Som byttbare legemidler regnes de preparater som til enhver tid står på Statens legemiddelverks bytteliste (3). Et bytte i henhold til listen kan foretas så sant ikke legen av medisinske grunner motsetter seg substitusjonen (4). Hvis pasienten vil ha det preparatet som står på resepten og dette ikke er billigst, må vedkommende selv betale prisforskjellen.

Innvendinger mot generisk substitusjon har vært at pakningens utseende og preparatnavn forandres ved bytte og at tablettens farge, form, størrelse og tilsetningsstoffer kan være endret fra gang til gang (5, 6). Det har vært hevdet at dette øker faren for manglende etterlevelse og feilbruk og skaper svekkelse av behandlingsalliansen og nødvendig frykt hos pasienten (7, 8). Tall fra Sverige viser at 7,5% av pasientene som hadde vært utsatt for ett eller flere generiske legemiddelbytter hadde opplevd feilmedisinering (9). Den vanligste årsaken var at det gamle og det nye legemidlet ble inntatt samtidig. Norske og utenlandske undersøkelser blant leger og apotekpersonale har vist at rundt halvparten av de spurte er skeptiske til ordningen med generisk substitusjon (5, 6, 10).

Et alternativ til dagens ordning er at legen i stedet for produsentens preparatnavn skriver legemidlets virkestoff på resepten, kalt generisk forskrivning eller forskrivning av virkestoff. I denne artikkelen presenteres hvilke ordninger som eksisterer i andre land, og det diskuteres fordeler og ulemper med forskrivning av virkestoff som hovedprinsipp sett i forhold til dagens situasjon i Norge.

Materiale og metode

Relevante artikler ble identifisert gjennom søk i databasen PubMed ved hjelp av ulike kombinasjoner av følgende nøkkelord og fraser: prescription, generics, substitution, bioavailability, chronobiology, nocebo, placebo, adverse effects, additives og excipients. Ut fra dette ble det identifisert ca. 1 000 artikler, hvorav 800 raskt kunne ekskluderes. Årsaken til at så mange ble utelukket var at de alternative søkeordene var svært uspesifikke, slik at det fremkom en rekke artikler som ikke var relevante i sammenhengen. Videre ble en del gamle studier og studier på andre språk enn engelsk, norsk, svensk og dansk ekskludert. De resterende 200 artiklene ble gjennomgått i detalj, og ytterligere artikler ble innhentet ut fra referanselistene i disse. Av plasshensyn har vi bare kunnet sitere de mest sentrale artiklene i denne oversikten.

Legeforeningene og de farmasøytiske foreningene i Norge, Sverige, Danmark og Storbritannia ble kontaktet for informasjon. I tillegg ble det gjennomført søk på foreningenes nettsider. For å få en oversikt over myndighetenes retningslinjer i de skandinaviske land ble nettsidene til Statens legemiddelverk (Norge) (11), Läkemedelsverket (Sverige) (12) og Lægemiddelstyrelsen (Danmark) (13) studert. Ved manglende informasjon eller uklarheter ble myndighetene kontaktet direkte.

Situasjonen i Norge

Når et legemiddel med et nytt virkestoff kommer på markedet, har det uten unntak et preparatnavn som er forskjellig fra det generiske navnet (navnet på virkestoffet). Etter at patenttiden er utløpt vil ofte andre legemiddelprodusenter fremstille preparater med



Hovedbudskap

- Erfaringer fra andre land tilsier at der er få problemer knyttet til å forskrive legemidler ved å angi virkestoffet i stedet for produsentens preparatnavn
- Forsøk med forskrivning av virkestoff bør igangsettes i Norge
- Ved innføring av ordningen bør navnet på virkestoffet få en langt mer fremtredende plass på pakningen enn i dag, og de databaserte journalsystemene må tilpasses bruken av disse navnene

samme innholdsstoff. Disse kopipreparatene får ikke sjelden et preparatnavn som er identisk med navnet på virkestoffet.

Det formelle grunnlaget som eksisterer for at apotekene skal kunne substituere legemidler med samme virkestoff, er generisk likeverdighet. Dette innebærer at legemidlene skal inneholde identisk virkestoff i samme styrke og legemiddelform. Videre skal de to legemidlene ha samme biotilgjengelighet; det vil noe forenklet si at plasmanivået til testsubstansen skal være mellom 80 % og 125 % av plasmanivået til referansesubstansen (2).

Ordnningen med generisk substitusjon har lenge vært gjenstand for debatt. Den norske lægeforening har kritisert ordningen helt siden den ble innført (8, 14, 15). Hovedargumentet har vært at det vil føre til feilbruk av legemidler som følge av endret navn, form, farge og størrelse, og at dette særlig vil være et problem for eldre og for pasienter som bruker mange legemidler (8, 15). Forsøk på å få direkte uttalelser fra Legeforeningen om forskrivning av virkestoff har ikke lyktes. Norges Farmaceutiske Forening arbeider aktivt for å innføre forskrivning av virkestoff (16).

Virkestoffforskivning har ikke vært gjenstand for offentlig debatt i Norge. Den eneste anbefalingen fra statlige myndigheter finnes i Stortingsmelding nr. 18 (2004–2005) Rett kurs mot riktig legemiddelbruk (17). Her heter det at det vil bli tatt et initiativ overfor Legeforeningen for å fremme forskrivning av virkestoff og at departementet vil bygge på en frivillig ordning styrt av legen selv. Videre påpekes det at dersom forskrivningen ikke øker betydelig, vil departementet vurdere behovet for å pålegge legene en slik ordning. Under behandlingen av meldingen i Stortinget i mai 2005 ble det vedtatt at regjeringen skal utrede forslaget om forskrivning av virkestoff videre og deretter legge det frem for Stortinget på nytt.

Dagens forskrifter om rekvirering og utlevering av legemidler fra apotek (18) sier ikke noe om at et legemiddel må rekvireres med handels- eller preparatnavn. Dermed er det juridisk sett ikke er noe i veien for at leger allerede nå kan starte med forskrivning av virkestoff.

Situasjonen i andre land

I Danmark ble generisk substitusjon innført i 1997 (5). Ved danske sykehus brukes derimot i all hovedsak navnet på virkestoffet når legemidler rekvireres (19). I Danmark åpner ikke nåværende lovgivning for generell forskrivning av virkestoff, men Lægemedelstyrelsen har fremmet forslag om en lovendring for å gi legene mulighet til dette (20).

I Sverige ble generisk substitusjon innført i 2002. Helt siden ordningen ble innført har forskrivning av virkestoff vært diskutert som alternativ (21), men svensk lovgivning gir ikke adgang til dette i dag. Sosialstyrelsen mener imidlertid at generisk forskrivning vil

gi mindre administrasjon og være lettere å forstå enn dagens system. Farmaciförbundet og Sveriges Läkareförbund stiller seg positive til forskrivning av virkestoff (9, 22). Våren 2004 ble det gitt dispensasjon til å starte et forsøk med slik forskrivning ved seks legesentre og en psykiatrisk avdeling i Västra Götaland (23). Etter at prosjektet var avsluttet, var 86 % av allmennpraktikerne og 100 % av psykiaterne positive til ordningen. Läkemedelsverket utreder nå spørsmålet videre på oppdrag fra den svenske regjeringen (24).

I Storbritannia har myndighetene de siste 15–20 år oppfordret til forskrivning av virkestoff. I 1995 ble 55 % av legemidlene forskrevet ved å oppgi virkestoff. Etter at allmennpraktikerne i 1999 fikk langt strengere retningslinjer og et betydelig økonomisk ansvar for forskrivningen, steg tallet til 76 % i 2002 (25–27). Vi har ikke funnet noen rapporter som beskriver problemer med slik forskrivning i Storbritannia, og vi har heller ikke observert at det har vært uro eller faglig debatt omkring denne ordningen.

Diskusjon

Mye av diskusjonen ved generisk substitusjon har dreid seg om risikoen for at pasienten ikke forstår at det nye preparatet inneholder samme virkestoff som det gamle og derfor fortsetter med begge midlene. En tredel av de pasientene som har prøvd generisk substitusjon synes det er forvirrende at det står forskjellig navn på resepten og på det legemidlet de får utlevert på apoteket (9). Dobbeltmedisinering kan trolig i stor grad unngås ved forskrivning av virkestoff. Pasienten vil da finne samme navn på resepten og på legemiddelpakningen og vil se at innholdsstoffet er det samme selv om utseendet på pakningen og tablettene er blitt endret. Det bør imidlertid være et krav at det generiske navnet gis en langt mer fremtredende plass på pakningen enn tilfellet er i dag.

Forskjeller i biologisk tilgjengelighet mellom ulike preparater med samme virkestoff er et mye brukt argument mot generisk substitusjon. Den samme argumentasjonen har vært brukt mot forskrivning av virkestoff når det eksisterer flere synonympreparater. Bakgrunnen er en antakelse om at forskjeller i biotilgjengelighet mellom ulike preparater kan være så store at pasienten kan få bivirkninger eller mangelfull effekt ved et bytte. Variasjoner i biotilgjengelighet på ± 20 –30 % eller mer er vanligvis helt uproblematisk for legemidler med stor terapeutisk bredde, mens variasjoner ned til ± 5 –10 % kan tenkes å ha betydning ved bruk av legemidler med liten bredde (28). Resultatene fra biotilgjengelighetsstudier der man sammenlikner ulike preparater med samme virkestoff viser at variasjonen mellom preparatene som oftest er innenfor ± 3 % (29). Denne klinisk ubetydelige forskjellen står i kontrast til den store biologiske dag-til-dag-variasjonen som eksisterer ved inntak

av legemidler. Det er kjent at dietetiske, kronobiologiske og andre forhold kan gi variasjoner i biotilgjengelighet på inntil 60 % ved peroralt inntak og på minst 10–15 % ved parenteral administrasjon av ett og samme preparat over tid (30–32).

Problemer med overfølsomhet og allergier knyttet til forskjellig innhold av hjelpestoffer er et annet argument som har vært brukt både mot generisk substitusjon og mot forskrivning av virkestoff. Også ulike tablettstyrker av ett og samme preparat fra samme produsent kan imidlertid ha forskjellige hjelpestoffer. Undersøkelser med tanke på å avdekke bivirkninger fra hjelpestoffer har heller ikke gitt holdepunkt for å tro at variasjoner i innhold av hjelpestoffer er noe stort problem (9). I de tilfellene hvor det er rapportert bivirkninger av hjelpestoffer, er det hos pasienter med kjent overfølsomhet (33). Problemet hos disse kan løses ved at legen i stedet for å skrive virkestoffet på resepten skriver et spesifikt preparatnavn.

Ved generisk substitusjon opplever apotekansatte stadig tilbakemeldinger fra kunder om at effekten ikke er den samme eller at kunden opplever bivirkninger ved generisk bytte (34). Det er imidlertid ingen klare holdepunkter for å anta at dette skyldes forskjeller i biotilgjengelighet eller i innhold av hjelpestoffer (9, 35). Bivirkningsrapporter fra farmasøyter til de regionale legemiddelinformasjonssentrene (RELIS) viser at symptomene er uspesifikke og diffuse og bare unntaksvis lar seg forklare ut fra legemidlets virkningsmekanisme. Pasienter med negative forventninger til en behandling legger oftere merke til vage ubehagelige fenomener og kan tolke disse som forårsaket av medikasjonen. Slike ugunstige eller uønskede placeboeffekter kalles noceoeffekter og kan variere i frekvens fra 20 % til 70 % (36). Avhengig av form og innhold kan informasjon om et legemiddelbytte være med på å skape uheldige forventninger (36, 37). Leger og farmasøyter som signaliserer et negativt syn på legemiddelbytter overfor pasienten, vil kunne bidra til økt noceoeffekt (36). Ved forskrivning av virkestoff vil trolig usikkerheten rundt et legemiddelbytte reduseres, og dermed vil noceoeffekten også avta.

Navnene på virkestoffene er internasjonale, mens preparatnavnene varierer fra land til land. Hvis forskrivning av virkestoff innføres som prinsipp, blir det kongruens mellom de betegnelsene som brukes i undervisning, faglitteratur og andre faglige sammenhenger og det som brukes i den praktiske hverdagen. Dette vil være til hjelp for utenlandske leger som arbeider i Norge, og kan også være gunstig for norske pasienter i utlandet.

Ikke alle legemidler kan forskrives med virkestoff på en enkel måte. Dette gjelder særlig kombinasjonspreparater, som for eksempel trefase-p-piller. Også når det gjelder spesielle legemiddelformuleringer som depottabletter kan bruk av virkestoff være problematisk. Navnene på noen virkestoffer er

dessuten svært like, for eksempel innenfor kefalosporingruppen. Likevel kan man hevde at risikoen for ugunstige effekter ved forbytning på grunn av navnelikhet vil vært langt større ved bruk av handelsnavn (38), siden innholdsstoffene da i reglen er helt forskjellige selv om preparatnavnene er like. Eksempler på preparater som ikke helt sjelden forbyttes på grunn av like navn er Losec og Lasix, Lamictal og Lamisil, Zyrtec og Zyloric samt Sobril og Sorbangil.

Siden generisk substitusjon ble innført i Norge i 2001 har myndighetene gjennomført flere endringer i modellen. Felles for disse er at de har vært innført på kort varsel, uten særlig grad av allmennopplysning i forkant. En ordning med forskrivning av virkestoff vil avbyråkratisere et system som pasienter, leger og apotekpersonale i stor grad har opplevd som uklart, komplisert og i overkant dynamisk.

Grunnlaget for innføring av generisk substitusjon i Norge har vært økonomiske innsparinger. I et system med forskrivning av virkestoff kan apoteket velge det billigste preparatet som inneholder det aktuelle virkestoffet, med mindre pasienten har ønske om noe annet. Dermed vil besparelsene bli opprettholdt, eller mer sannsynlig øke, fordi langt flere legemidler enn i dag vil kunne inkluderes i ordningen. Hvis et preparat er enerådende på markedet, vil forskrivningsmåten ikke få følger for hva som utleveres. Hvis forskrivning av virkestoff skal etableres som hovedprinsipp, bør man imidlertid også i slike tilfeller bruke virkestoffet og ikke produsentens preparatnavn. Bruk av virkestoff bør innføres også ved ordning og rekvirering av legemidler i sykehus. Dermed vil risikoen for misforståelser ved overføring av pasienter mellom primæromsorg og institusjonsbasert omsorg minimaliseres. For at forskrivning av virkestoff skal kunne få gjennomslag, er det imidlertid en forutsetning at dagens databaserte journalsystemer endres slik at det blir mulig å skrive ut resepter på denne måten.

Denne litteraturgjennomgangen viser at det er få dokumenterte ulemper eller teoretiske betenkeligheter med forskrivning av virkestoff og at ordningen har klare fordeler fremfor dagens ordning med generisk substitusjon. Det er etter vår mening på høy tid

at det settes i gang forsøk med forskrivning av virkestoff også i Norge.

Manuskriptet ble godkjent 11.11. 2005.

Regionalt legemiddelinformasjonscenter (RELIS) i Helseregion Øst har vært behjelpelig med å formulere problemstillinger og å identifisere aktuelle kilder. En spesiell takk til Kirsten Myhr, som i tillegg har bidratt med konstruktiv kritikk underveis.

Litteratur

- Madsen S, Huse J, Roksvaag PO. Holdninger til likeverdig bytte hos apotek kunder. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 792–3.
- Statens legemiddelverk. Bytte mellom likeverdige legemidler. www.legemiddelverket.no/pris/bytteliste/Byttelisteinfo-helsepersonell.pdf (16.6.2005).
- Statens legemiddelverk. Byttelisten. www.legemiddelverket.no/pris/bytteliste/bytteliste.htm (16.6.2005).
- Lov om apotek (apotekloven). www.lovdata.no/cgi-wift/ldeles?doc=/all/nl-20000602-039.html (16.6.2005).
- Rubak SLM, Andersen M-LE, Mainz J et al. Hvordan vurderer praktiserende læger lægemiddelsubstitutionsordningen? Ugeskr Læger 2000; 162: 6070–4.
- Rubak SLM, Andersen M-LE, Mainz J et al. Hvordan vurderer apotekere og farmaceuter lægemiddelsubstitutionsordningen? Ugeskr Læger 2000; 162: 6074–8.
- Aarseth HP. Hvorfor generisk substitusjon? Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3339.
- Høie IM. Skuffelse i legenes leir. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 737.
- Socialstyrelsen. Pasientsikkerhet ved utbytte av lækemedel på apotek. Atrikkelnr. 2004–103–14. www.socialstyrelsen.se/NR/rdonlyres/01704FFE-B6DF-4114-9EAF-ADE98881C3C8/2727/200410315.pdf (16.6.2005).
- Foss P, Roksvaag PO, Madsen S. Holdning til generisk bytte hos apotekere. Norsk Farmaceutisk Tidsskrift 2003; 111 (nr. 5): 10–3.
- Statens legemiddelverk. www.legemiddelverket.no (16.6.2005).
- Läkemedelsverket. www.mpa.se. (16.6.2005).
- Lægemedelstyrelsen. www.laegemiddelstyrelsen.dk (16.6.2005).
- Vigen T, Fryjordet J. Høring – innføring av egenbetaling for pasienter som motsetter seg generisk bytte. www.legeforeningen.no/index.gan?id=45611&subid=0 (16.6.2005).
- Halvorsen P. Generisk substitusjon – bitter pille for legene. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 1082–3.
- Bjerke M. Forskriftshjemmel til å fastsette indekspris for generiske legemidler – høring. Norsk Farmaceutisk Tidsskrift 2002; 110 (nr. 4): 31.
- St.meld. nr. 18 (2004–2005). Rett kurs mot riktig legemiddelbruk. www.odin.no/filarkiv/240106/STM040518-TS.pdf. (16.6.2005).
- Forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler fra apotek. Felleskatalogen 2005: 1g-14g.
- Hoffmann MW. Generisk ordination: sykehusene gjør det. Farmaci 2003 (nr. 6): 24–5. <http://193.89.230.12/apotekerforeningen/dokumenter/doc/8218.pdf> (16.6.2005).
- Indenrigs- og Sundhedsministeriet. Medicintilskud og rigtig anvendelse af lægemidler. Betænkning nr. 1444, 2004. www.im.dk/publikationer/medicintilskud/index.htm (16.6.2005).
- Jakobsson S, Dalqvist R, Håkansson J et al. Hellre generisk forskrivning än substitution på apoteket. Läkartidningen 2002; 99: 1098–9.
- Bågenholm EN. Inför generisk forskrivning! Läkartidningen 2005; 36: 2449.
- Ivarson S, Carlsten A, Edward M. Positiv inställning till generisk forskrivning. Läkartidningen 2005; 102: 1911–3.
- Ohlin E. Generisk forskrivning övervägas. Läkartidningen 2005; 36: 2459.
- Department of Health. 2002 prescription statistics published. www.dh.gov.uk/PublicationsAndStatistics/PressReleases/PressReleasesNotices/fs/en?CONTENT_ID=4047387&chk=G6BYYq (16.6.2005).
- Rafferty T, Wilson-Davis K, McGavock H. How has fundholding in Northern Ireland affected prescribing patterns? A longitudinal study. BMJ 1997; 315: 166–70.
- Ashworth M, Golding S, Majeed A. Prescribing indicators and their use by primary care groups to influence prescribing. J Clin Pharm Ther 2002; 27: 197–204.
- McCormack J. Generic vs. brand name drugs: the warfarin debate is wearing thin. www.informedpharmacotherapy.com/Issue6/Editorial/McCormack%20editorial.htm (16.6.2005).
- Generic drugs. The Medical Letter 1999; 41: 47–8.
- Cloyd J. Pharmacokinetic pitfalls of present anti-epileptic medications. Epilepsia 1991; 32 (suppl 5): S53–65.
- Melander A. Influence of food on the bioavailability of drugs. Clin Pharmacokinet 1978; 3: 337–51.
- Klepstad P, Hilton P, Møen J et al. Day-to-day variations during clinical drug monitoring of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide serum concentrations in cancer patients. A prospective observational study. BMC Clinical Pharmacology 2004; 4: 7. www.pubmedcentral.nih.gov/picrener.fcgi?artid=526195&blobtype=pdf (16.6.2005).
- American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. «Inactive» ingredients in pharmaceutical products: update. Pediatrics 1997; 99: 268–78.
- Riska OB. Generisk bytte – med fokus på pasientsikkerhet, likeverdighet og økonomi. Norsk Farmaceutisk Tidsskrift 2003; 111 (nr. 12): 19–20.
- Läkemedelsverket. Biverkningsrapporter i samband med utbytte av läkemedel. www.mpa.se/biverkningsrapporter/biv04/041104_generika.shtml?SOK=S%F6k (16.6.2005).
- Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP et al. Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. JAMA 2002; 287: 622–7.
- Flaten MA, Simonsen T, Olsen H. Drug-related information generates placebo and nocebo responses that modify the drug response. Psychosom Med 1999; 61: 250–5.
- Hoffman JM, Proulx SM. Medication errors caused by confusion of drug names. Drug Saf 2003; 26: 445–52.