

Høringsinnspill fra Sanofi (200821)

Sanofi-Aventis Norge AS (Sanofi) viser til Statens Legemiddelverks høring om opptak på byttelisten av Lantus og Abasaglar med frist 20. august 2021.

Sanofi er leverandør av både original-/referanselegemidler og biotilsvarende legemidler. Begge disse gruppene vil omfattes av lovendringen som ble vedtatt 21. mai 2021.

Sanofi ønsker å belyse følgende punkter

- 1) Vurdering av byttbarhet: Pasientsikkerhet, pasientrettigheter og kvalitet i behandling.
- 2) Trinnprismodellen og konsekvenser for forsyningssikkerhet av insuliner

Vurdering av byttbarhet: Hensynet til pasientsikkerhet, pasientrettigheter, og kvalitet i behandling

Endringen av apotekloven innebærer at Legemiddelverket kan vurdere hvorvidt et biotilsvarende legemiddel kan oppføres på byttelisten for automatisk bytte på apotek. Per i dag er det svært lite erfaring med, eller forskning på automatisk bytte av biotilsvarende legemidler på apotek. I Stortingets lovbehandling ble viktigheten av at fagmiljøenes innspill ble tatt hensyn til trukket spesielt frem. I vurdering av byttbarhet må kvalitet i behandlingen, hensynet til pasientsikkerhet, og pasienters rettigheter, inngå.

Helse- og omsorgskomiteen angir følgende i merknad til lovforslaget:

«Komiteen vil understreke at pasienten har en selvstendig rett til reservasjon ifølge apotekloven § 6-6 dersom byttet er mot pasientens «uttrykkelige ønske». Sanofi oppfatter at det vil være svært begrenset reservasjonsrett mot bytte.

Diabetesforbundet ved generalsekretær Bjørnar Allgot og Professor Kåre Birkeland, leder av Medisinsk Fagråd i Diabetesforbundet, har nylig uttalt seg offentlig om saken og mener at bytte mellom ulike insulintyper, uten å være i kontakt med en lege, potensielt kan være livsfarlig. Professor Kåre Birkeland og Diabetesforbundet er samstemte om at insulin ikke er egnet for automatisk bytte på apotek. De mener at automatisk bytte av insulin på apotek går på bekostning av pasientsikkerheten. Sanofi deler Diabetesforbundets bekymring.

Norge er gjennom EU-direktiver forpliktet til å sørge for full sporbarhet av biologiske legemidler, som et ledd i pasientsikkerheten. Markedsmechanismene tilsier at kjedene, gjennom prisforhandlinger og valg av foretrukket leverandør,

vil kunne tilby pasienten flere biotilsvarende preparater i tillegg til referanselegemiddelet. For å kunne fange opp eventuelle batch-spesifikke bivirkninger, er det avgjørende at apotekkjedene har mulighet til å spore hvilket medikament pasienten har fått utlevert, gjennom registrering av batchnummer. Per i dag foreligger det ikke et slikt sporingssystem.

Trinnprismodellen og konsekvenser for forsyningssikkerhet

De siste årene har det vært flere tilfeller av legemiddelmangel, og økt sårbarhet for mangelsituasjoner. Koronasituasjonen det siste året har forsterket oppmerksomheten omkring tematikken.

Insulin er et samfunnskritisk legemiddel, og ble oppført på beredskapslisten i 2020. Helse- og Omsorgskomiteen påpeker i sin vurdering av lovforslaget (innstilling 330 L) at trygg forsyning av insulinpreparater er av svært stor betydning for folkehelsen. Komiteen forventer derfor at konsekvensene for forsyningssikkerhet er en del av vurderingen når legemiddelmyndighetene fastsetter trinnpris for biologiske legemidler.

Til tross for at globale forsyningsutfordringer ikke alltid kan løses nasjonalt, finnes det konkrete tiltak som er innenfor norske beslutningstakers handlingsrom, som kan styrke eller svekke forsyningssikkerheten av samfunnskritiske legemidler.

Sanofi henviser til høringsnotat sendt til Legemiddelverket 3. juni 2021. Sanofi vil nok en gang påpeke at en trinnprismodell med 50% og 60% prisreduksjon ikke er bærekraftig, og tar ikke tilstrekkelig hensyn verken til utviklings- eller produksjonskostnadene for biologiske legemidler.

For mange biologiske legemidler er det allerede et lavt prisnivå i Norge, deriblant insuliner. Det foreslåtte trinnprissystemet tar ikke høyde for det eksisterende prisnivået i dagens marked. Sanofi mener at det foreslåtte trinnpriskuttet vil kunne påvirke leveringssikkerheten negativt, og i tillegg føre til mulige, utilsiktede monopolsituasjoner.

Et marked som i stor grad består av en tilbyder eller et legemiddel for en gitt sykdom vil være sårbart dersom det skulle oppstå utfordringer i forsyningskjeden. Dette gjelder uavhengig av om årsaken til utfordringen ligger innenfor eller utenfor Norges grenser.

Markedsbetingelsene må gjøre det attraktivt for legemiddelaktører å ha tilstedeværelse i Norge. Det foreslåtte trinnpriskuttet på 50% av utgangsprisen

etter 6 måneder vil føre til at markedet blir mindre attraktivt og kan resultere i mangelsituasjoner.

De foreslåtte endringene vil kunne gjøre det utfordrende for leverandører å ivareta leveringssikkerheten. En plutselig økende etterspørsel i Norge vil ikke kunne etterkommes så raskt som nødvendig for å kunne opprettholde tilgangen til livsviktige insuliner. En produksjonssyklus kan være på 12-15 måneder. Det tar tid å omstille produksjonen, og man er avhengig av større forutsigbarhet i produksjon av biologiske legemidler, sammenlignet med generika.

Per i dag er det om lag 17 000 pasienter i Norge som bruker insuliner med insulin glargin, som vil berøres av automatisk bytte av insulin i apotek. Sanofi mener at det ikke vil være mulig å ivareta leveringssikkerheten til disse pasientene, i et marked med den foreslåtte trinnprismodellen.

Høring om bytte av biotilsvarende insuliner

Det vises til Legemiddelverkets høring om oppføring på byttelisten av henholdsvis Humalog / Insulin lispro Sanofi (21/13868 -1) og Lantus / Abasaglar (21/13900 -1). Novo Nordisk er ikke oppført på listen over mottagere av høringen. I kraft av vår posisjon som en aktør med lang og bred erfaring innen insulinbehandling av pasienter med diabetes ønsker vi likevel å uttale oss om forslaget om bytte av insuliner i apotek.

Innledning

Biotilsvarende legemidler er legemidler som tilsvarende, men ikke er identisk med et annet biologisk legemiddel. Biotilsvarende legemidler er ikke like på samme måte som generiske legemidler er det. Når et biotilsvarende legemiddel får markedsføringstillatelse, er det som følge av at det har tilsvarende effekt og sikkerhetsprofil som referanselegemidlet.

Biotilsvarende legemidler er altså like trygge og effektive som originallegemidlet – hvorvidt det er trygt å bytte fram og tilbake mellom ulike biotilsvarende legemidler i apotek er et annet spørsmål. Dette svarer ikke EMAs regulatoriske godkjenningssprosessen på.

Legemiddelverket skriver i forarbeidene følgende om *medisinsk likeverdighet*, som er en forutsetning for byttbarhet:

«Medisinsk likeverdighet vurderes ut fra den samlede dokumentasjon om farmakokinetisk likeverdighet, bioekvivalens, sykdomstype, pasientgruppe, fare for alvorlige problemer ved uriktig bruk, behov for spesielt administrasjonsutstyr, eller om forskjeller i opptak hos den enkelte pasient kan være av betydning for legemidlenes sikkerhet eller effekt.»

EMAs dokumentasjon, som Legemiddelverket i stor grad baserer sitt forslag på, omhandler primært *dokumentasjon om farmakokinetisk likeverdighet og bioekvivalens knyttet til de to biotilsvarende legemidlene som foreslås byttbare* – altså kun en veldig begrenset del av de forholdene som må vurderes i forhold til byttbarhet i apotek. En isolert sammenligning av to biotilsvarende legemidler svarer derfor ikke ut spørsmålet om bytte av insuliner i apotek kan vurderes som trygt for pasientene.

For insuliner med smalt terapeutisk vindu og ulikt administrasjonsutstyr blir spørsmålet om medisinsk likeverdighet og potensiell byttbarhet i apotek ytterligere komplisert.

Fravær av studier på bytte i apotek

EMAs vurderinger går på om to produkter er like nok til å kunne anses som alternativer. Det faktum at de har dokumentert samme effekt og sikkerhet er imidlertid ikke det samme som at bytte i apotek vil være uproblematisk. Det foreligger ikke studier som sier noe om hvorvidt bytte i apotek mellom ulike biotilsvarende insuliner er trygt i et pasientsikkerhetsperspektiv.

Studier som dokumenterer sikkerhet og effekt i en situasjon med bytter frem og tilbake mellom ulike biotilsvarende legemidler / devicer i apotek vil være vanskelig å gjennomføre. Som et minimum bør det foreligge byttestudier som dokumenterer sikkerhet og effekt ved kontrollerte bytter fram og tilbake mellom de aktuelle biotilsvarende alternativene. Slike studier foreligger så vidt vi er kjent med ikke for de legemidlene som er gjenstand for denne høringen.

Forskjeller i administrasjonsutstyr

Insuliner administreres av pasienten ved hjelp av utstyr som injeksjonspenn/ -sprøyte. Forskjeller i utstyr kan være av stor betydning når medisinsk likeverdighet som forutsetning for byttbarhet skal vurderes. For å beherske administrasjonsutstyr på en måte som sikrer god legemiddelbehandling kreves det ofte både opplæring og erfaring. Pasienter bruker erfaringsmessig lang tid på å bli kjent med sitt insulin og hvordan det skal administreres og doseres for å oppnå optimal glykemisk kontroll. Det finnes på markedet i dag et stort spekter av ulike devicer og administrasjonsutstyr – både insulinpumper og insulinpennner.

De fleste pasienter vil i sitt behandlingsforløp forholde seg til flere medisiner og flere insulinpreparater og devicer. Jo flere devicer man forholder seg til i et behandlingsforløp jo større må risikoen for forvirring og feilbruk antas å være.

Opplæringsmateriell og videoer tilgjengelig på internett vil være til hjelp for noen, men mest sannsynlig ikke tilstrekkelig for alle pasienter i forhold til å sikre riktig legemiddelbruk. Deler av materialet det vises til i høringsbrevene er ikke en gang på norsk.

Hyppige bytter av insulinpennner vil være uheldig for pasienter som har gjort seg kjent med en type insulinpenn. Slike bytter vil kunne medføre sammenblanding av insulin typer, eksempelvis langtidsvirkende og korttidsvirkende insulin og risiko for alvorlige bivirkninger, som for eksempel livstruende hypoglykemier. Dette kan skje om man f.eks. setter korttidsvirkende måltidsinsulin ved en feiltagelse i stedet for langtidsvirkende basalinsulin som følge av sammenblanding av penner.

Det er derfor viktig at vurderingene som gjøres i forhold til byttbarhet ikke ser isolert på om TO legemidler er like nok til å kunne byttes i apotek, men at byttbarhetsvurderinger ses i lys av behandlingsforløpet for pasienter over et lengre tidsperspektiv.

Insuliner – smalt terapeutisk vindu

Det er flere forhold ved insuliner som er av betydning når det gjelder vurdering av byttbarhet i apotek.¹

Insuliner har generelt et smalt terapeutisk vindu - med **terapeutisk vindu** menes differansen mellom den minste dosen som gir effekt og den dosen som gir overdosering. Ved insulinbehandling er altså riktig dosering av stor betydning og bytte mellom ulike insuliner uten involvering av lege, kan derfor være svært uheldig da det kan lede til feilbruk / feildosering.

I SPCEt til hurtigvirkende insulin er følgende inntatt ved overgang mellom insuliner:

*Hvis pasienten skal skifte til insulin av en annen type eller annet merke, bør dette foregå under nøye medisinsk kontroll. Endring er i styrke, merke (tilvirker), type, opprinnelse (animalsk insulin, human insulin eller human insulinanalog) og/eller fremstillingsmetode (rekombinant DNA kontra insulin av animalsk opprinnelse) kan kreve endring av dosen.*² I følge den EMA godkjente teksten, bør bytte mellom insuliner fra ulike tilvirkere foregå under nøye medisinsk kontroll - dette er ikke mulig å gjennomføre ved automatisk bytte i apotek.

Spesielt sårbare pasientgrupper – barn

Diabetes type 1 er en livslang sykdom hvor insulin er helt essensielt for overlevelse gjennom hele livet. De fleste pasienter har fått sykdommen i ung alder (~7 -11 år), enkelte enda yngre. Det er av stor betydning for behandlingen at brukerne er godt kjent med insulintypen de bruker. Både for barn, og voksne, vil stadige bytter av insulin kunne være uheldig. Det smale terapeutiske vinduet gjør seg særlig gjeldende for barn, der tilfredsstillende behandling krever svært presis dosering (halve enheter) på grunnlag av lang titrering av en spesifikk insulintype de har gjort seg kjent med³. Hypoglykemier er i utgangspunktet en svært vanlig bivirkning ved insulinbehandling. Økt insulinerg effekt vil kunne øke risikoen for hypoglykemier - en potensielt alvorlig og livstruende bivirkning. Redusert insulinering effekt vil kunne føre til hyperglykemier. For legemidler med smalt terapeutisk vindu bør hyppige bytter på generelt grunnlag unngås. Utfordringene kan være større for definerte pasientpopulasjoner – når det gjelder insulin, vil pasienter med type 1 -diabetes og særlig barn være en slik gruppe. Innenfor dagens bytteordning finnes det en særordning kalt *begrenset bytte*, dvs bytte kun ved oppstart av behandling, som anvendes i tilfeller med smalt terapeutisk vindu.

Bytteordninger i andre land

European Medicines Agency (EMA) tar ikke stilling til om legemidler er byttbare med hverandre, hverken i sykehus eller automatisk bytte i apotek, dette spørsmålet er overlatt til nasjonale myndigheter. EMA tilrår imidlertid at forskrivende lege i konsultasjon med pasienten skal involveres i spørsmålet om bytte av biotilsvarende legemidler.

*“Any decision on switching should involve the prescriber in consultation with the patient and take into account any policies that the country might have regarding the prescribing and use of biological medicines.”*⁴

Det er viktig å understreke at bytte i apotek av biotilsvarende insuliner i de aller fleste land det er naturlig å sammenligne oss med IKKE er lov, begrunnet i pasientsikkerhetshensyn.

«Bytte» til biotilsvarende insulin ved oppstart av behandling versus bytte i apotek

Det følger av EMAs vurderinger at «bytte» til biotilsvarende legemidler ved oppstart av behandling er uproblematisk.

Ved åpning for byttbarhet i apotek etter igangsatt behandling kan pasientene i prinsippet oppleve å få byttet insulinet sitt hver gang de besøker et apotek for å hente ut medisiner. De ulike

apotekkjedene kan ha ulike foretrukne legemidler som de bytter til , og hvilke legemidler de bytter til vil variere over tid. Vi vet at apotekkjedenes avtaler med leverandørene kan endres med relativt kort varsel.

Når det gjelder de spesifikke insulinene som nå er gjenstand for høring er det god grunn til å tro at det vil komme også flere biotilsvarende varianter med tiden. Byttesituasjon vil da bli ytterligere kompleks.

Konklusjon

Bytte av biotilsvarende insulin i apotek kan lede til at pasientsikkerheten svekkes. Feilbruk av insulin kan potensielt få alvorlige konsekvenser for pasientene – også med tilhørende kostnader for helsevesenet.

På generelt grunnlag bør ikke godt kontrollerte pasienter få endret sin behandling uten at individuell medisinsk vurdering gjennomføres og solid vitenskapelig dokumentasjon foreligger .

Mvh,

Tor Frostelid

Market Access & Public Affairs Director

Novo Nordisk Norway AS

Referanser

1. <https://www.helsebiblioteket.no/pediatricveiledere?key=151234&menu-itemkeyv1=6747&menuitemkeyv2=6508>
2. NovoRapid SPC, avsnitt 4.4. side 6
3. <https://www.diabetes.no/barn/>
4. https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf



NORSK
SYKEPLEIERFORBUND



NSF's FAGGRUPPE FOR
DIABETESSYKEPLEIERE

Dato: 16.08.21

Til Statens legemiddelverk

Tilsvaer på høring om opptak på byttelisten og forslag til endring i apotekloven   6-6

Norsk sykepleierforbund (NSF) sin faggruppe for diabetessykepleiere viser til høring med forslag til endring i apotekloven   6-6, og ønsker selv om vi ikke sto på høringslisten å komme med et hørings svar. NSF's Faggruppe for diabetessykepleiere sine medlemmer jobber daglig med opplæring og oppfølging av brukere av insulin i nært samarbeide med behandlende lege.

Vi har forståelse for ønsket om å innlemme biologiske og biotilsvarene legemidler i byttelisten. Vi ser klart at dette kan bidra til lavere legemiddelpriser, men vi støtter ikke forslaget om at biotilsvarende insulin settes opp på listen.

Selv om to insuliner er biotilsvarende kan man ikke garantere helt lik effekt og det finnes i dag for lite studier rundt dette. Selv små endringer i insulindosering og insulinprofil kan få katastrofale virkninger for brukerne.

Det vil også være forskjell på pennene, både hvordan man doserer insulin og farge. Mange brukere tenker ikke på navnet på insulinet de setter, men forholder seg til farge på pennen og/eller om insulinet er klar eller uklar. Langsamt virkende insulin er uklar, mens langsamt virkende insulin analoger er klare. Brukeren har satt den pennen som er grønn morgen og kveld (langsamt virkende) og den gule pennen til måltid (hurtig virkende). Her er potensiale for feilbruk stort. Skal det byttes må dette derfor gjøres på et medisinsk grunnlag og i samråd med behandlende lege. Det må og sikres at brukeren får grundig opplæring i bruk av ny penn og at brukeren følges nøye opp i forhold til virkningsprofil.

Injeksjonsteknikk og bruk av insulinpenn er etter vår erfaring noe apotekpersonale kan for lite om og dette bør man derfor ikke overlate til apotekene. Dette bør gjøres av trent helsepersonell. Det kan ta lang tid å venne seg til bruken av et nytt insulin og det kan fort bli forvirring og utrygghet hos pasientene hvis de f r ny insulin/penn uten grundig opplæring. Det å skifte insulin kan ofte være krevende med hensyn til informasjon. Oppfølging av virkning i ettertid er viktig, og dette er ikke apotekpersonale trent til. I tillegg får mange eldre brukere med diabetes hjelp av hjemmetjenesten for å sette sitt insulin. Bytte av insulin vil kunne medføre økt risiko for feilbruk og dermed alvorlige konsekvenser for brukeren. Pasientsikkerheten må komme foran økonomiske hensyn.

Med vennlig hilsen

NSF's Faggruppe for Diabetessykepleiere
Beryll Kristensen

Styreleder.

Hørings svar vedr: Opptak på byttelisten, for Lantus og Abasaglar, og Humalog og Insulin lispro Sanofi.

Vi støtter generelt initiativ for å redusere samfunnets kostnader til refusjon av viktige medikamenter, men understreker at det ikke må gå ut over pasientenes behov for effektiv og sikker behandling.

Insulinpreparater er i en særstilling av flere årsaker:

1. For pasienter med type 1 diabetes er det livsviktige medisiner som vanligvis må tas hver dag
2. Det er stort skadepotensiale (risiko for dødelig utgang) ved feildosering
3. Administrasjonsmåten/brukerstyret følger som oftest merkevaren – Lantus og Humalog har penner for administrasjon som ikke vil være identiske med Absaglar og Insulin lispro Sanofi. Det introduserer muligheten for feil, særlig fordi pasientene oftest bruker flere typer penner daglig. I saksfremlegget heter det bla «Det er forskjellig farge på insulinpennene, noe som kan være utfordrende for enkelte pasientgrupper». Undersøkelsene som ligger til grunn for «byttbarheten» er konsentrert om insulinet og selv om pennene oppgis «å være likeverdige», kan vi ikke se at risikoen for feiladministrasjon er undersøkt i vanlig bruk i en relevant populasjon.

Av ovennevnte grunner mener vi at bruk av biosimilars for insulin representerer andre utfordringer enn vanlig bytte mellom generika og vi vil anbefale at insuliner ikke opptas på byttelisten. Vi mener det er best at legen (og ikke apoteket) bestemmer hvilket insulinpreparat som skal brukes.

Dersom Legemiddelverket velger å innta insuliner på byttelisten, vil vi anbefale at det skjer med stor varsomhet, god informasjon og oppfølging av evt. uheldige hendelser og med mulighet for at legen kan reservere mot bytte.

Vennlig hilsen

Kåre I. Birkeland
Professor/overlege

Statens legemiddelverk

Deres ref: 21/13868-1 og 21/13900-1 Vår ref: 04548-Z8F3 og 04664-S4M0

20.08.2021

Hørings svar – opptak av insulinpreparater (Lantus og Abasaglar samt Humalog og Insulin lispro) på byttelisten

Det vises til Legemiddelverkets vurdering av hhv Lantus og Abasaglar samt Humalog og Insulin lispro Sanofi som medisinsk likeverdige. Det er en del praktiske aspekter ved bytte av biotilsvarende insulin som vi mener ikke er tilstrekkelig belyst. All den tid farmasøyter ikke har mulighet for å reservere pasienten fra slikt bytte ved ekspedisjon for å sikre riktig legemiddelbruk, er Farmaceutene skeptiske til opptak av insulin på bytteliste.

Ved høring knyttet til innføring av bytte for biotilsvarende legemidler høsten 2020 skisserte Farmaceutene betingelser for at trygt bytte skulle kunne gjennomføres i apotek. Vi mener disse forutsetningene er aktualisert i denne høringen og gjentar ønskede virkemidler i det følgende.

Injeksjonsveiledning på utleveringssted (apotek)

Ulike innretninger (devices) for administrasjon kan være mulige feilkilder ved bytte mellom ulike ferdigfylte insulinpenner. Ved for høy eller lav dose kan konsekvensene av feilbruk være potensielt livsfarlige. Utfyllende informasjon og veiledning i bruk av injeksjonsutstyr ved utlevering kan forebygge slik feilbruk. Det er vår forståelse at på nåværende tidspunkt er utstyret til de aktuelle preparatene like, men at det kan endre seg.

Tjenesten «Inhalasjonssjekk» har vært et viktig tiltak for å sikre pasientsikkerheten ved oppføring av inhalasjonspreparater på byttelisten. En analyse av 488 inhalasjonsveiledninger i apotek viste at kun at andelen pasienter med feilfri inhalasjonsteknikk økte fra 8 til 72 prosent etter utført tjeneste. Vi foreslår at det legges til rette for en tilsvarende «Diabetessjekk», slik at riktig legemiddelbruk oppnås og pasientsikkerheten ivaretas. En slik tjeneste kan forhindre at besparelser ved innkjøp går tapt som følge av dårlig legemiddelhåndtering og/eller compliance hos pasienten. Etter modell fra Medisinstart vil vi anbefale gjennomføring av en «Diabetessjekk» ved første gangs utlevering av biotilsvarende samt senere ved behov.

Tilbakemelding til forskriver og innføring av virkestoffskrivning

Vi mener at innføring av virkestoffskrivning vil kunne lette kommunikasjonen med pasient. Per i dag er det ikke tilrettelagt for utveksling av meldinger mellom apotek og forskriver/lege om utlevert preparat. Vi mener dette vil klargjøre kommunikasjonen knyttet til bytte av biotilsvarende og hindre misforståelser, samt at man kan forhindre at viktig tid går tapt når man forsøker komme i kontakt med forskriver.

Pasientgruppe og type preparat

Små avvik i insulindose kan få store konsekvenser. Så vidt vi kjenner til foreligger det ingen registerdata/real world data som kan belyse bytte av biotilsvarende i en setting utenfor kliniske studier. Enkelte legemidler (til behandling av blant annet epilepsi og stoffskiftesykdom) er underlagt såkalt begrenset bytte. Vi etterlyser tilsvarende forholdsregler for insulin ved bytte.

For å regulere blodsukkeret etter matinntak og aktivitet kreves daglige dosejusteringer. Videre har diabetespasientene ofte flere kroniske sykdommer. Dette er aspekter som vi mener taler for at bytte bør innføres med varsomhet.

Diabetes er en sykdom som oftere forekommer i lavere sosiale lag med lavere helsekompetanse. Å bytte legemiddel kan medføre usikkerhet hos pasienten og påvirke behandlingen negativt. Det kan også medføre at pasienter med dårlig økonomi er usikre og heller vil reservere seg mot bytte, noe som påfører de en unødvendig kostnad. Det blir viktig å legge til rette for trygt bytte av insulin.

Oppsummert mener Farmaceutene tiltak som virkestofforskrivning, en mulighet for farmasøyten å kunne reservere mot bytte på pasientens vegne når det er risiko for feilbruk, direkte meldingsutveksling med forskriver om utlevert preparat, samt vurdere begrenset byttbarhet for insulinpreparater kan være med og bidra til økt pasientsikkerhet ved innføring av bytte av biotilsvarende insulin i apotek.

Med vennlig hilsen
for Norges Farmaceutiske Forening

Urd Andestad
Leder

Guri Wilhelmsen
Seniorrådgiver

Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ingen håndskrevne signaturer

Norges Farmaceutiske Forening arbeider for riktig legemiddelbruk og for en høy faglig og yrkesetisk standard blant våre ca. 4500 medlemmer. Farmasøyter er den gruppen autorisert helsepersonell med bredest ekspertise på legemidler. Vår legemiddelfaglige kompetanse dekker hele spennet fra forskning via produksjon, distribusjon og til klinisk bruk av legemidler



Tynset 9.august 2021

Høring – Legemiddelverket - høring om opptak på byttelisten

Statens legemiddelverk (SLV) har sendt på høring de fire første biotilsvarende bytter av medikamenter i byttelisten:

- Opptak på byttelisten av Lantus og Abasaglar
- Opptak på byttelisten av Humalog og Insulin lispro Sanofi.
- Opptak på byttelisten av Gonal-f og Bemfola.
- Opptak på byttelisten av Forsteo og Terrosa.

Norsk forening for allmennmedisin (NFA) takker for muligheten til å komme med innspill til disse endringene. Fra 1. juli 2021 ble apotekloven §6-6, som er lovgrunlaget for bytteordningen i apotek, endret slik at det blir tillatt med bytte av biotilsvarende legemidler i apotek.

NFA har ingen innvendinger til sammenlignbarheten av de biotilsvarende legemidlene som Statens Legemiddelverk (SLV) har vurdert og er vi er trygge på at det vitenskapelige grunnlaget for biotilsvarende bytter er tilsvarende som for generika. Utvikling av biotilsvarende legemidler er på lik linje som for generiske legemidler basert på kravet om komparabilitet: de skal være sammenlignbare med originalen både med hensyn til farmakologi, sikkerhet og effekt.

Reservasjon mot bytte

SLV legger i sin vurdering til grunn at «*Lege kan reservere pasienten mot bytte dersom det er individuelle medisinske forhold knyttet til pasientens situasjon som taler mot bytte*». NFA mener at dette er en helt avgjørende forutsetning for at de fire foreslåtte medikamentene kan tas inn på byttelisten. Selv om medikamentene har tilsvarende effekt, er administrasjonsformen ulik. Det er ulike medisinske årsaker til at bytter for noen pasienter kan være svært uheldig.

I forslaget til årets reviderte Nasjonalbudsjett¹ var det opprinnelig bevilgninger til en pilot for anbud av folketrygdfinansierte legemidler. Tiltaket kom som et forslag etter anbefaling i rapporten² om områdegjennomgang av legemidler, utarbeidet av Vista Analyse og EY, på oppdrag fra Helse- og Omsorgsdepartementet og Finansdepartementet. Dette ble senere omgjort og forslaget skal nå utredes bedre. Hvis reservasjon mot bytter blir søknadsbasert blir dette en betydelig administrativ merbelastning for fastlegene og vi støtter da ikke at de foreslåtte medikamentene er på byttelisten.

Ordnningen med generisk bytte i apotek ble innført fra 2001, siden kom Trinnprisordningen i 2005 og nå kan også biotilsvarende legemidler byttes på apotek. Dette er ordninger som fungerer fordi legen ved å sette et enkelt kryss på resepten har mulighet til å reservere legemidlet mot bytte. For noen pasienter er endring av farge på tablett, endret utseende eller endret teknikk ved bruk av medisiner som skal pustes inn eller settes med sprøyte svært forvirrende og kan medføre en risiko for feilbruk og dobbeltbruk av medisiner. Noen pasienter har på grunn av sin sykdom vanskeligheter med å trykke ut noen medisiner fra forpakninger eller administrere komplisert utstyr som skal brukes for å få satt medisin eller inhalert sin medisin. Eksempler på diagnoser hos pasienter hvor bytter kan utføre en risiko: synsnedsettelse, demens, angst, psykoser, reumatoid artritt. Skriften for å se dosering er ulik, synssvekkelser kan medføre at det blir stor risiko for feildoseringer med det ene preparatet i forhold til det andre, fargen på innføringshylsene er ulike og kan være forvirrende eller innsetting av ampuller for administrering kan være vanskelig/umulig for pasienter med reumatisk sykdom (eks småleddsartroser). Dette er kunnskap legen har og reservasjonsretten mot bytter er helt avgjørende for at byttene på apotek skal være forsvarlige.

Det kreves ved hvert bytte et betydelig informasjonsarbeid for å sikre at pasienten tar medisinen riktig. Hvis pasientene bruker ulike apotekkjeder, risikerer de å bytte utseende, form og navn på medisinen hyppig. For noen pasienter er stadige endringer ekstra utfordrende. Fastlegen kjenner pasientene og vil i stor grad kunne forutsi hvilke pasienter bytter vil være

¹ [prp202020210195000dddpdfs.pdf \(regjeringen.no\)](https://www.regjeringen.no/no/aktuelt/prp202020210195000dddpdfs.pdf)

² <https://www.regjeringen.no/no/aktuelt/rapport-om-omradegjennomgang-av-legemidler-under-folketrygden/id2837683/>

uheldig for. Mange sykehusspesialister følger også pasientene over tid og bør ha samme mulighet til enkelt å merke noen pasienters resepter med at de ikke skal byttes på apotek.

Alle pasienter er ulike. Selv om store studier viser at det for grupper er uproblematisk med bytter, er ikke pasienter som inkluderes i studier representative for alle pasienter. Noen blir på grunn av skrøpeligheit og/eller sine andre sykdommer ikke inkludert i studiene. Hvert år dør mer enn 1000 pasienter som følge av feil bruk av medisiner. Mange pasienter må innlegges på sykehus av samme årsak. Hvis søknadsbasert reservasjonsrett innføres er vi bekymret for økt feilbruk av medikamenter, økt bivirkningsfrekvens, økt usikkerhet for pasientene og dårligere compliance.

Ved å omgjøre muligheten til reservasjon mot bytter til en søknadsbasert ordning *utfordres prinsippet om legenes frie forskrivningsrett*. De samfunnsøkonomiske besparelsene synes små ift. konsekvensene tiltaket har for legenes mulighet for ivaretagelse av behandleransvaret.

Mulighet for å angi varenummer

En annen relevant sak her at E-helsedirektoratet ikke mener det er behov for at legen skal kunne skrive ut hvilken innføringsmekanisme medikamentene leveres med. Det mangler en løsning for at rekvirenter kan søke opp og angi varenummer i våre rekvireringsystemer. Vi viser til to innlegg i Dagens Medisin av Stein Lyftingsmo:

<https://www.dagensmedisin.no/artikler/2020/03/07/sikkerhetshull-for-resepter/>

<https://www.dagensmedisin.no/artikler/2020/09/24/ikke-gjor-det-vanskelig-a-rette-farlige-feil/>

For å unngå feilbruk og ivareta pasienter med særskilte behov er dette en viktig funksjonalitet som burde prioriteres og som aktualiseres ved å inkludere disse medikamentene i byttelisten.

Om bytter av insulinpreparat

I tillegg vil vi påpeke at insulinpreparater er i en særstilling av flere årsaker (to av forslagene inneholder bytte av insulinpreparat):

1. For pasienter med type 1 diabetes er det livsviktige medisiner som vanligvis må tas hver dag
2. Det er stort skadepotensiale (risiko for dødelig utgang) ved feildosering

3. Administrasjonsmåten/brukerutstyret følger som oftest merkevaren – Lantus og Humalog har penner for administrasjon som ikke vil være identiske med Absaglar og Insulin lispro Sanofi. Det introduserer muligheten for feil, særlig fordi pasientene oftest bruker flere typer penner daglig. I saksfremlegget heter det bla «Det er forskjellig farge på insulinpennene, noe som kan være utfordrende for enkelte pasientgrupper». Undersøkelsene som ligger til grunn for «byttbarheten» er konsentrert om insulinet og selv om pennene oppgis «å være likeverdige», kan vi ikke se at risikoen for feiladministrasjon er undersøkt i vanlig bruk i en relevant populasjon. Igjen vil vi vise til behovet for å kunne forskrive innføringsmekanismen medikamentet leveres med.

Med vennlig hilsen

Marte Kvittum Tangen
leder

Statens legemiddelverk

Postboks 240 Skøyen

0213 OSLO

Deres ref:

Vår ref:

Dato:

21/13900-1

21/06

18.08.2021

Høring: Opptak på byttelisten for Lantus og Abasaglar

Viser til høringsbrev 4 juni d.å. med forslag om opptak på byttelisten.

Farma Norge mener på generell basis at alle legemidler bør utsettes for konkurranse etter patentutløp, så lenge legemiddelverket anser det som trygt. Dette ved å inkludere kopilegemidlet på byttelisten og/ eller inkludere i eventuelle anbud som likeverdig med originalen. Pasienter vil få tilgang til et likeverdig legemiddel, men til langt rimeligere pris. En slik praksis er samfunnsøkonomisk besparende og gir muligheter for at nyere og mer kostbar medisin kan tas i bruk.

Ved å konkurranseutsette flere biotilsvarende legemidler vil flere aktører kunne tilby likeverdige legemidler, og på den måten vil man også oppleve en lavere risiko for mangelsituasjoner.

Statens Legemiddelverk har høy kompetanse i å vurdere likeverdigheten av generiske og biotilsvarende legemidler og risikoen ved å inkludere disse på byttelisten. Vi er derfor sikre på at pasientene kan være trygge på at de alltid vil få utlevert et legemiddel med tilsvarende virkning, sikkerhetsprofil og brukervennlighet som de fikk før et eventuelt bytte.

Med bakgrunn i dette støtter Farma Norge opptak av Lantus og Abasaglar på byttelisten.

Farma Norge ønsker å bidra med en konstruktiv dialog om forutsigbare rammebetingelser for generiske og biotilsvarende medisiner.

Med vennlig hilsen

Kjetil Berg

Daglig Leder

Statens legemiddelverk
Postboks 240 Skøyen,
0213 Oslo

Deres ref.: 21/13900-1

Oslo, 19.08.2021

Eli Lillys svar til Legemiddelverkets høring om opptak på byttelisten for insulin glargin

Eli Lilly viser til høringsbrev av 04.06.2021 der Legemiddelverket anbefaler at Abasaglar inkluderes på byttelisten.

Vi takker for muligheten til å kunne gi innspill til anbefalte endringer i byttelisten.

Det europeiske legemiddelverket, the European Medicines Agency, har vurdert Abasaglar til å være biotilsvarende med Lantus.

Under forsiktighetsregler i SPC for de aktuelle insulinene anføres det at bytte av insulin bør skje under nøye medisinsk veiledning da et slik bytte vil kunne medføre dosejustering^[1, 2]. Feil dose kan ha katastrofale konsekvenser for pasienten^[3].

Lillys generelle standpunkt er at pasienten bør få den medisinen som er forskrevet av behandlende lege; riktig styrke, dose og administrasjonsform. For pasienter som er avhengige av insulin, vil dette sikre at de mottar det som er forventet og avtalt slik at de på en trygg og god måte kan behandle sin diabetes.

Vi i Lilly ser at det kan medføre problemer for pasienter å få utlevert et annet insulin og kanskje særlig en annen insulinpenn, enn det som ble avtalt med behandlende lege. Mange pasientene kjenner sine insulinpenn på pennens utseende, og ikke preparatets navn^[4]. Vi er bekymret for at dette vil skape stor forvirring og å gjøre det vanskeligere for pasientene å drive god egenbehandling.

Substitusjon på apoteknivå vil undergrave legens beslutningsmyndighet i forhold til hvilket produkt som er best for pasienten. Valg av medisin bør baseres på en klinisk vurdering av sikkerhet for den enkelte pasient. Et eventuelt bytte bør være medisinsk begrunnet, og ikke kun økonomisk motivert. Hvis bytte på apotek blir innført for Abasaglar, må legen kunne reservere mot et slik bytte når legen mener det er det beste for pasienten.

Vi mener derfor at bytte av insulin skal skje i samråd med behandlende lege og ikke direkte på apotek.

Med vennlig hilsen

Eli Lilly Norge



Cilia Schulstad Ristun

Price, Reimbursement and Market Access Manager Norway



Thomas Kvamme

Country Lead Norway

Referanser

1. Abasaglar SPC, punkt 4.4, 23.07.2020.
2. Lantus SPC, punkt 4.4, 23.10.2020.
3. Dagens Medisin. *Professor skeptisk til å sette insulin på byttelisten*. 2021 Publisert: 2021-08-10 [cited 2021 18 August]; Available from: <https://www.dagensmedisin.no/artikler/2021/08/10/professor-skeptisk-til-a-sette-insulin-pa-byttelisten/>.
4. Legemiddelindustrien (LMI). *Insulinbytte i apotek? – Pasientsikkerhet bør trumfe økonomi*. 2021 Publisert 1. juli 2021 [cited 2021 18 August]; Available from: <https://www.lmi.no/2021/07/01/insulinbytte-i-apotek-pasientsikkerhet-bor-trumfe-okonomi/>.

Statens legemiddelverk

Grensesvingen 26
0663 Oslo

Deres ref.:

21/13900-1

21/13868-1

Dato:

20.08.2021

Vår ref.:

MLV

Høringsvar – opptak på byttelisten

Diabetesforbundet viser til [«Høring om opptak på byttelisten»](#) i regi av Statens Legemiddelverk. To av de aktuelle høringene omhandler opptak på byttelisten, for Lantus/Abasaglar, og Humalog/Insulin lispro Sanofi. Diabetesforbundet fraråder å innføre mulighet for bytte av insulin med biotilsvarende medikament i apotek. Vårt råd er begrunnet i hensynet til sikkerheten for personer med diabetes og bygger bl.a. på drøftinger med Arbeidsutvalget i Diabetesforbundets medisinske fagråd.

Insuliner kommer med ulikt injeksjonsutstyr

Datagrunnlaget fra byttestudier som er fremlagt er begrenset. Diabetesforbundet frykter at nye og uventede responser hos enkeltindivider kan opptre om insuliner som har gjennomgått svært begrenset utprøving kommer i utbredt bruk.

Dokumentasjonen som ligger til grunn for «byttbarheten» av Abasaglar og Insulin lispro Sanofi er konsentrert om insulinet, og injeksjonsutstyret oppgis «å være likeverdige». Vi kan ikke se at risikoen for feiladministrasjon er undersøkt i vanlig bruk i en relevant populasjon. Lantus og Humalog har pinner for administrasjon som ikke er identiske med Absaglar og Insulin lispro Sanofi. I saksfremlegget er også denne risikoen nevnt: «Det er forskjellig farge på insulinpennene, noe som kan være utfordrende for enkelte pasientgrupper».

Diabetesforbundet er bekymret for at bytte til biotilsvarende insulin i apotek kan føre til sammenblanding av insulintyper, eksempelvis mellom langtidsvirkende og hurtigvirkende insulin. Dette kan føre til feildosering, og i verste fall livstruende hypoglykemier.

Dersom biotilsvarende insuliner kommer på apotekets bytteliste vil apotekkjedene ha ulike foretrukne legemidler som de bytter til. Hvilke legemidler de bytter til, kan også variere over tid. Personer med diabetes kan derfor måtte bytte insulintype hver gang legemiddelet hentes ut i apotek. Det forsterker risikoen for forvekslinger, feilbruk og feildoseringer.

Insuliner har smalt terapeutisk vindu

Insuliner har et smalt terapeutisk vindu. Det betyr at differansen mellom den minste dosen som gir effekt, og den dosen som gir overdosering, er liten. For legemidler med smalt terapeutisk vindu bør hyppige bytter på generelt grunnlag unngås. I insulinbehandling er helt

presis dosering avgjørende. Bytte mellom ulike insuliner og injeksjonsutstyr kan få alvorlige konsekvenser. Det er godt kjent at dag-til-dag-variasjoner i oppsuging av insulinet fra underhuden er ett av de største problemene med dagens insulinbehandling. Det er grunn til å frykte at slike variasjoner er større ved hyppig bytte av insulinpreparater og utstyr.

Det smale terapeutiske vinduet gjør seg særlig gjeldende for barn. Tilfredsstillende behandling krever presis dosering av en spesifikk insulintype som brukeren har gjort seg kjent med. Ved feildosering øker risikoen for hypoglykemier og hyperglykemier, som kan være potensielt alvorlige og livstruende bivirkninger.

Innenfor dagens bytteordning finnes det en særordning kalt *begrenset bytte*, dvs. bytte kun ved oppstart av behandling, som anvendes i tilfeller med smalt terapeutisk vindu. Diabetesforbundet anbefaler at særordningen med begrenset bytte vurderes for biotilsvarende insulin.

Brukergruppen trenger forutsigbarhet og trygghet

De fleste med diabetes type 1 får diagnosen i ung alder (halvparten under 15-årsalder), enkelte som svært små barn. Ansvar og egenbehandling som følger med diabetes type 1 gjør at sykdommens skiller seg vesentlig fra de fleste andre sykdommer.

Mange med diabetes sliter i perioder med motivasjonen og kjenner på bekymring, nedstemthet og frustrasjon som følge av det å leve med en alvorlig og livslang sykdom. For denne brukergruppen er det særskilt viktig at helsetjenestene bidrar til trygghet og forutsigbarhet. Hyppige bytter til *tilsvarende* insulintyper, med nytt injeksjonsutstyr i apotek, kan forsterke det psykiske stresset. Av hensyn til denne brukergruppens behov må bytte av insulin skje i dialog med legen, der brukeren samtidig kan få god informasjon om riktig bruk av evt. biotilsvarende insulin.

Manglende brukermedvirkning

Diabetesforbundet registrerer at rapporten «Riktige legemidler til rett pris. Områdegjennomgang av legemidler under folketrygden» fungerer som myndighetenes kunnskapsgrunnlag i arbeidet med å kutte utgifter på legemiddelområdet. Rapporten består av rene samfunnsøkonomiske analyser, der helsepersonell og brukernes perspektiver mangler. Hvis målet er best mulig helsetjenester, til lavest mulig samfunnskostnad, må fagfolkene og brukernes perspektiver inkluderes tidligere i prosessene.

Endringene som foreslås i «Områdegjennomgang av legemidler under folketrygden» er inngripende, men det er vanskelig å overskue hvordan tilgangen til legemidler endres dersom de foreslåtte tiltakene iverksettes. Et eksempel er at det anbefales å stramme inn legenes rett til å reservere brukeren mot bytte i apotek. Dersom forslaget om bytte av biotilsvarende insulin i apotek nå går igjennom, og legenes reservasjonsmulighet senere begrenses, står vi overfor en betydelig innsnevring av tilgangen til legemidler for personer med diabetes.

Diabetesforbundet informerer brukerne når det foreslås endringer i helsetilbudet som påvirker dem. Våre nettsaker om bytte av biotilsvarende insulin i apotek vakte stort engasjement. Vi opprettet derfor oppropet [«Nei til bytte av insulin i apotek»](#). På litt over en uke har 3340 personer skrevet under på at de ikke ønsker bytte av biotilsvarende insulin i apotek. Saken har

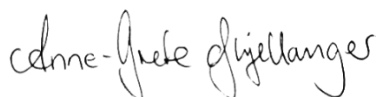
blitt delt via Facebook 665 ganger. Diabetesforbundet håper at dette høringssvaret, som inkluderer både fagfolkenes og brukernes vurderinger, gis vesentlig betydning.

Konklusjon

Insulin er et livsviktig, og potensielt dødelig legemiddel, som administreres med injeksjonsutstyr som i stor grad er knyttet til det spesifikke insulinpreparatet. Bytte av insulinpreparater i apotek kan derfor medføre en ikke ubetydelig risiko. Diabetesforbundet mener at bytte til biotilsvarende insulin må skje på legekantoret, eller innenfor særordningen *begrenset bytte*, dvs. bytte kun ved oppstart av behandling.

Med vennlig hilsen

diabetesforbundet



Anne-Grete Skjellanger

Generalsekretær i Diabetesforbundet



Kåre Birkeland

Leder av Medisinsk fagråd i
Diabetesforbundet
Professor/overlege
Universitetet i Oslo/Oslo
universitetssykehus