

Towards understanding interchangeability of generic drugs

Citation for published version (APA):

Yu, Y. (2017). *Towards understanding interchangeability of generic drugs*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20170519yy>

Document status and date:

Published: 01/01/2017

DOI:

[10.26481/dis.20170519yy](https://doi.org/10.26481/dis.20170519yy)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Appendix |

Summary

AI

Generic drugs are the drugs that contains the same active substance(s) as the brand-name drug, both quantitatively and qualitatively. Bioequivalence between a generic drug and the brand-name drug with respect to the rate and extent of absorption of the active substance(s) has to be demonstrated before generics can be registered. Based on demonstrated bioequivalence, interchange between generic drugs and the brand-name drug is considered not to impact the treatment in terms of effectiveness and safety in clinical practice. Requirements for registration of generic drugs are strict and specifically provided by regulatory authorities worldwide. However, debate regarding the interchangeability of generic drugs has been ongoing continuously for decades, for example on the methodology used to demonstrate bioequivalence and therapeutic equivalence.

In this thesis, we investigated several important aspects of interchangeability of generic drugs that have not been considered or discussed explicitly before, such as the role of intrasubject variability in drug exposure variation after switching from the brand-name drug to a generic drug or upon repeating the same drug treatment (Chapter 3), the impact of post-marketing quality variations of drugs (Chapter 4), and generic-generic drug interchangeability (Chapter 5 and 6).

Chapter 1 introduces the history of generic drugs, their legislation, and also the reported concerns regarding interchangeability of generic drugs.

Chapter 2 provides an opinion from regulatory perspectives on generic drug substitutions in general and particularly for the immunosuppressant drugs, i.e. ciclosporine, tacrolimus and mycophenolate mofetil. For registration of a generic drug, the generic drug is requested to demonstrate bioequivalence with the brand-name drug, i.e. performing a single-dose bioequivalence study in healthy volunteers, confirming the same exposure in time, and therefore the same efficacy and safety profile as the brand-name drug. It is well known that the exposure in healthy volunteers may be different than that in patients, due to different comorbidities of the patients. Although this obviously may result in a different absolute exposure in patients, we trust that the relative exposure in healthy volunteers and the patients will be the same for the branded and generic medicine, and bioequivalence demonstrated in healthy volunteers will be valid for the patient population.

Regarding the regulation for the generic ciclosporine, tacrolimus and mycophenolate mofetil, narrowed acceptance range of 90-111% is requested for 90% CIs for AUC and/or C_{max} for ciclosporine and tacrolimus considering the properties of narrow therapeutic index. For mycophenolate mofetil, for which bioequivalence is demonstrated based on exposure of the mycophenolic acid metabolite, no narrowing of the criteria was considered necessary by EMA. Doubts about the interchangeability of generic immunosuppressant drugs were discussed in terms of the untested C_{trough}/C_{min} , multiple dose conditions, and bioequivalence between different generic drugs. First, to our opinion, for an immediate-release product like ciclosporin the PK after the initial absorption from the gastrointestinal tract is essentially governed by the molecular active substance only. Since this substance is identical for the branded and generic ciclosporin formula-

tions, differences in C_{trough} , despite comparable AUC and C_{max} in the case of demonstrated bioequivalence, will be an extremely unlikely event. Second, in clinical practice steady-state conditions are important, the pharmacokinetics of a medicinal product after absorption however is only determined by the active substance, therefore there is no reason to assume that the PK behavior will be different for an immediate-release generic drug product compared with the brand-name drug under steady-state conditions, when a comparable absorption has been demonstrated under the most sensitive condition, i.e., after single-dose administration. Lastly, regarding generic–generic substitution, based on literature data, the occurrence of great differences in exposure upon generic–generic substitution seems unlikely, though formally it cannot be excluded. To further address the concerns on generic–generic substitution, further research has been conducted (i.e. described in Chapter 5 and 6 of this thesis). In conclusion, from a regulatory point of view, generic immunosuppressants like ciclosporin, tacrolimus and mycophenolate mofetil are considered interchangeable with their brand-name drugs.

In clinical practice, differences in drug exposure observed in individual patients upon switching from brand-name to generic drug and triggers concerns or doubt about the therapeutic equivalence of brand-name and generic drugs. **Chapter 3** investigates whether differences in total and peak drug exposure upon generic substitution are due to differences between formulations or to *intrasubject* pharmacokinetic variability of the active substance. For this investigation, 9 replicate design bioequivalence studies retrieved from the database of the Dutch regulatory authority (the Medicines Evaluation Board) that were used for the registration of 7 different generic drugs, i.e. for alendronate, atorvastatin, ciclosporin, ebastine, exemestane, mycophenolate mofetil and ropinirole were reanalysed. Reanalysis was performed with respect to *intrasubject* variability in total and peak drug exposure (i.e. AUC and C_{max}) for both generic and the brand-name drug and also the variance related to the subject-by-formulation interaction.

Results of this reanalysis was that in majority of studies, the *intrasubject* variability in total and peak drug exposure was comparable for the brand name and generic drugs. It indicates that the variability in drug exposure is not affected by the formulation. This is also confirmed by the results of the variance of subject-by-formulation interaction, which could be considered negligible in our studies. Furthermore, the variability upon switching between the generic and the brand-name drugs was also comparable with that observed for generic and in brand-name drugs after repeated administrations. It means that the variation in drug exposure upon switching between generic and brand-name drugs is the same as when repeating the same drug (either generic drug or the brand-name drug). Therefore, based on this investigation, we confirmed that *intrasubject* variability plays a crucial and decisive role in the variation in drug exposure seen. No additional formulation-dependent variation in drug exposure was observed upon drug switching. The observed differences in exposure that has often been reported or hypothesized in literature upon switching from brand name to generic drug is therefore

not the result of differences between this brand-name and generic drug, but due to the intrasubject variability in exposure of the active substance.

In **Chapter 4**, post-marketing quality variations for drugs were investigated with respect to the impact on the interchangeability of generic drugs. We investigated the possibility of a cumulative effect of multiple quality variations applied to both generic and the brand-name drugs, as single variations are assessed by the regulatory authorities on a case by case basis, so per individual variation. For this investigation, we selected the medicines that have poor solubility and/or poor permeability (BCS class II or IV) that have multiple generic drugs available in the Netherlands. For the selected drugs, all quality variations for the brand-name and generic drugs were retrieved from the internal database of the Medicines Evaluation Board. In order to estimate an accumulative effect of different variations on exposure, we built a risk-assessment model that only applied to pre-defined critical variations in our dataset. Compared to a pre-defined threshold, we found only 17% drugs (13% generic drugs and 4% brand-name drugs, n=115) had a total risk score above the score that was considered to predict a significant change of the current drug products compared with the drug products at the moment of marketing authorization application. When this cut-off was passed, the current drug product is considered different from the original one, and extrapolation of the demonstrated bioequivalence with the original product may not be applicable anymore for the current product. As the bioequivalence of a generic drug to the brand-name drug is only demonstrated at time of the marketing authorization application, based on the model, the interchangeability of the generic drugs in these 17% drugs may be suboptimal. However, during model validation, the model appeared to overestimate the total risk for the investigated drugs. Based on the validation results, it appears that the number of generic drugs under risk is expected to be much lower than 17%. Of note, the number of critical variations identified per drug was low (n = 2 in average), thus our concerns of frequent critical variations leading to significant changes in the long-time registered drug can neither be relieved nor strengthened. To conclude, among the investigated 115 drugs, the accumulative effect of the quality variations is estimated to have risk in only few generic drugs.

Chapter 5 and 6 provide data in an attempt to relief the concerns regarding generic-generic interchangeability, which are published in public literature. Up till now, there is not many discussion about the generic-generic interchangeability published, despite the fact that switching between different generic drugs happens in patients, particularly when more and more generic drugs are available nowadays. In theory a so-called 'drift' effect can happen potentially leading to failure of demonstration of bioequivalence between generic drugs. Therefore, in order to check this theoretical possibility in practice, we conducted a comparative bioavailability study (**Chapter 5**) using gabapentin as a test medicine. In this study, drug exposure of gabapentin after single administration of the brand-name drug and three generic drugs currently marketed in the Netherlands was compared. Following the standard requirements of the EMA guideline, the study

was conducted in a single dose four-way crossover design in 24 healthy volunteers under fasting conditions. The study demonstrated that all three gabapentin generic drugs were bioequivalent to the brand-name drug, and also bioequivalent to each other. Our investigation therefore provides solid evidence to support that drug switching from a gabapentin generic to another generic drug is not expected to affect the treatment. Of note, selection of gabapentin as a test drug for this study was based on a previous inter-study comparison of drug exposure between generic drugs (published in *Eur J Clin Pharmacol* **67**, 1007-16 (2011)). Also in this preceding investigation, bioequivalence of different gabapentin generics was predicted. The results of in vivo bioequivalence study were therefore in line with previous indirect comparison for gabapentin generic drugs, which validates the method used for such indirect inter-study comparison. In **Chapter 6**, we used the validated indirect inter-study comparison method to investigate the bioequivalence between a broad range of generic drugs, encompassing 120 bioequivalence studies. The medicines included in this investigation are atorvastatin, bicalutamide, naratriptan, olanzapine, perindopril and venlafaxine and three immunosuppressants i.e. ciclosporin, tacrolimus and mycophenolate mofetil. In total, 292 indirect comparisons between generic drugs with respect to the total (AUC) and peak exposure (C_{max}) were performed. The indirect comparison results indicated that in the vast majority of cases, i.e., 80.5%, the 90% CIs for both AUC_t and C_{max} fell within the bioequivalence criteria (in 90.1% and 87.0% for at least AUC_t or C_{max}, respectively). In 1% of the 292 indirect comparison for AUC_t and 3% for C_{max}, a wider acceptance range of 75-133% (or 80-125%) was exceeded. In none of the cases bio-inequivalence was demonstrated. In the evaluation of the results, it should be born in mind that the applied indirect method is a conservative method, leading to broader 90% confidence intervals than are obtained in an actual bioequivalence study. Therefore, although the results cannot fully exclude the possibility of non-bioequivalence upon generic-generic exchange, we consider a pronounced risk upon generic-generic exchange in clinical practice unlikely. Overall, our study suggests that exposure-related risks associated with the exchange of different generic drugs in clinical practice is limited, and not much increased -if any- to the situation in which a generic is exchanged with the brand-name drug.

In **Chapter 7**, a general discussion for the research topics in previous chapters is provided and also preliminary results of an on-going systematic review for the opinions from the public domain and the issues from clinics regarding the interchange between generic drugs are presented. Publications from the past 15 years (i.e. 2000-2015) were selected from the Medline, API and Embase databases according to a pre-defined query. In total of 4289 selected articles, further selection based on titles results in 2518 articles. This study is still ongoing and we expected to perform the review based on review articles, in vivo bioequivalence studies, epidemiology studies, case reports and commentary articles.

In addition, we discussed the possible impact of changes in regulations and evaluate if there is any consequence of the revision of bioequivalence guidelines on the generic-

generic interchangeability on already registered drugs. For this purpose, we identified the differences in critical requirements between the past and current EMA scientific guidelines that potentially may have consequence for demonstration of bioequivalence in registered generic drugs. The possible consequences of the critical changes were evaluated in a selection of 7 drugs as test medicines. The major changes of bioequivalence requirements on five aspects were defined with respect to probable impacts on the registration of generic drugs, i.e. acceptance range, acceptance of multiple-dose studies, food intake, analyte and endogenous substances. For the 7 selected medicines, ninety-two (92) registered generic drugs were identified in the internal database of Dutch regulatory authority (Medicines Evaluation Board). Although 95% of the supporting bioequivalence studies (72 out of 76) for these drugs were conducted before the most recent guidance was in force, the majority of bioequivalence studies (86%, n=65) is also compliant with these current requirements. Only in a few cases, currently requested studies are lacking and bioequivalence cannot be assessed using the latest requirements (e.g. because the metabolite was measured instead of the parent) Although for these drugs a level of uncertainty on the demonstrated bioequivalence exists, repealing of established bioequivalence between the generic and brand-name drugs is not considered necessary.

Investigation of generic drugs is still ongoing. Better understanding of the applied methodology in the demonstration of bioequivalence for generic drugs and of the formulation of the drugs are necessary for improving the regulation. It's not only to strengthen the regulatory requirements, but also to abandon the unnecessary criteria based on robust evidence. In this thesis, the investigations were conducted mainly based on the experiences from regulators, who have a global view of registration of generic drugs, the impacts of current regulation for generic drugs and possible concerns regarding the interchangeability of generic drugs. The methods used in the investigation of generic-generic interchangeability (**Chapter 6**) has been validated and are applicable for evaluating of interchangeability of the generic drugs that have not been tested in our studies. To certain extend, it can be a tool to provide pharmacokinetic explanations for particular generic drugs that encounter clinical issues with switching generic medicinal products. In conclusion, interchanges of generic to the brand-name drugs or generic to other generic drugs can be applied in clinical practice without clinical consequences. Current regulation for registration of a generic drug in Europe is reasonably strict to ensure the bioequivalence of the generic drug with the brand-name drug. However, there are still rooms to improve the regulations, for example to update the bioequivalence acceptance criterion of 80-125%.

Samenvatting

Generieke geneesmiddelen zijn geneesmiddelen die dezelfde werkzame stoffen hebben als het merkgeneesmiddel, zowel kwantitatief als kwalitatief. Voordat een generiek geneesmiddel kan worden geregistreerd moet bio-equivalentie worden aangetoond. Dat wil zeggen dat tussen een generiek geneesmiddel en het merkgeneesmiddel met betrekking tot de snelheid en mate van absorptie van de werkzame stoffen moet worden aangetoond dat deze gelijk zijn. Wanneer bio-equivalentie is aangetoond, kunnen zowel het generieke geneesmiddel als het merkgeneesmiddel gebruikt worden, omdat het geen impact zal hebben op de behandeling voor wat betreft de effectiviteit en de veiligheid in de klinische praktijk. Eisen voor de registratie van generieke geneesmiddelen zijn streng en specifiek voor de verschillende regelgevende instanties over de hele wereld. Er is echter al tientallen jaren een debat gaande over de uitwisselbaarheid van generieke geneesmiddelen, bijvoorbeeld over welke methodologie gebruikt moet worden om bio-equivalentie en therapeutische equivalentie aan te tonen.

In dit proefschrift onderzochten we een aantal belangrijke aspecten van de uitwisselbaarheid van generieke geneesmiddelen die nog niet eerder zijn overwogen of besproken, zoals de variabiliteit in geneesmiddelblootstelling wanneer een persoon overschakelt van het merkgeneesmiddel naar een generiek geneesmiddel, ten opzichte van het herhalen van een behandeling met hetzelfde geneesmiddel (hoofdstuk 3), de impact van variaties op kwaliteit wanneer het geneesmiddel eenmaal op de markt is gebracht (hoofdstuk 4) en de uitwisselbaarheid tussen verschillende generieke geneesmiddelen (hoofdstuk 5 en 6).

Hoofdstuk 1 introduceert de geschiedenis van generieke geneesmiddelen, hun wetgeving en ook de gerapporteerde bezorgdheid over de uitwisselbaarheid van generieke geneesmiddelen.

Hoofdstuk 2 geeft een advies voor de regelgeving voor generieke geneesmiddelen in het algemeen en in het bijzonder voor specifieke immunosuppressieve geneesmiddelen, respectievelijk ciclosporine, tacrolimus en mycofenolaatmofetil. Voor de registratie van een generiek geneesmiddel, moet van het generieke geneesmiddel de bio-equivalentie worden aangetoond ten opzichte van het merkgeneesmiddel. Dit wordt gedaan door middel van het uitvoeren van een studie, waarbij gezonde vrijwilligers een enkele dosis krijgen toegediend van het generieke geneesmiddel, ter bevestiging van dezelfde blootstelling in de tijd, en dus dezelfde werkzaamheid en veiligheid als het

merkgeneesmiddel. Het is bekend dat de blootstelling bij gezonde vrijwilligers anders kan zijn dan bij patiënten, doordat patiënten meerdere aandoeningen tegelijk kunnen hebben. Hoewel dit natuurlijk kan resulteren in een andere absolute blootstelling bij patiënten, wordt er vanuit gegaan dat de relatieve blootstelling bij gezonde vrijwilligers en patiënten hetzelfde zal zijn voor de merkproducten en generieke geneesmiddelen, en dat aangetoonde bio-equivalentie bij gezonde vrijwilligers ook geldt voor patiënten.

Voor ciclosporine en tacrolimus is, gezien de smalle therapeutische breedte (het verschil tussen een effectieve dosis en een toxische dosis), de geaccepteerde variatie in dosis verkleind naar 90-111% met 90% betrouwbaarheidsintervallen (CI's) voor de totale blootstelling (AUC) en / of de maximale concentratie in het lichaam (C_{max}). Voor mycofenolaatmofetil wordt de bio-equivalentie aangetoond door middel van het meten van de metabool mycofenolzuur en op basis van de resultaten achtte de EMA het niet nodig de criteria aan te passen. Twijfels over de uitwisselbaarheid van generieke immunosuppressieve geneesmiddelen worden besproken wat betreft de ongeteste dalspiegels (C_{through} / C_{min}), herhaalde doseringen en bio-equivalentie tussen verschillende generieke geneesmiddelen. Naar onze mening moet bij een product met directe afgifte zoals ciclosporine wordt de farmacokinetiek (PK) na de initiële absorptie vanuit het maagdarmpkanaal bepaald door het moleculair actief bestanddeel. De farmacokinetiek is wat er met de stof gebeurt in het lichaam. Doordat het actieve bestanddeel identiek is voor de merkproducten en generieke ciclosporine, zijn verschillen in dalspiegels zeer onwaarschijnlijk, vanwege een vergelijkbare AUC en C_{max}. Ten tweede, in de klinische praktijk zijn steady-state omstandigheden belangrijk. De farmacokinetiek van een geneesmiddel na absorptie wordt echter alleen bepaald door de werkzame stof, daarom is er geen reden om aan te nemen dat het PK gedrag anders zal zijn voor het generieke geneesmiddel, waarbij directe afgifte plaats vindt in vergelijking met de het merkgeneesmiddel onder steady-state omstandigheden, wanneer een vergelijkbare absorptie is aangetoond onder de meest gevoelige situatie, dat wil zeggen, na toediening van een enkelvoudige dosis. Tot slot, met betrekking tot generiek-generiek substitutie lijkt het op basis van gegevens uit de literatuur onwaarschijnlijk dat er grote verschillen zijn in blootstelling na enkelvoudige toediening van de merkgeneesmiddel, hoewel dit formeel niet kan worden uitgesloten. Om de bezorgdheid over generiek-generiek substitutie aan te pakken, is verder onderzoek gedaan (beschreven in hoofdstuk 5 en 6 van dit proefschrift). De conclusie van dit deel van het onderzoek is dat, vanuit het oogpunt van regelgeving bezien, generieke immunosuppressiva zoals ciclosporine, tacrolimus en mycofenolaatmofetil beschouwd kunnen worden als uitwisselbaar met hun merkgeneesmiddel.

In de klinische praktijk waargenomen verschillen in geneesmiddelblootstelling bij individuele patiënten na het overschakelen van een merkgeneesmiddelen naar generieke geneesmiddelen zorgen voor twijfel over de therapeutische equivalentie van het merk en het generieke geneesmiddel. **Hoofdstuk 3** onderzoekt of verschillen in de totale en de maximale blootstelling aan het geneesmiddel van een generieke vervanging te verklaren zijn door verschillen tussen de formuleringen of farmacokinetische variabiliteit van

de werkzame stof. Voor dit onderzoek zijn negen bio-equivalentiestudies uit de database van het CBG gebruikt. Hierbij ging het om zeven verschillende generieke geneesmiddelen, respectievelijk alendronaat, atorvastatine, ciclosporine, ebastine, exemestane, mycofenolaatmofetil en ropinirol. Deze studies werden opnieuw geanalyseerd met betrekking tot de intra-subject variatie (de variatie bij meerdere doseringen bij dezelfde persoon) voor wat betreft de AUC en Cmax, zowel voor het generieke en het merkgeneesmiddel en ook de variatie met betrekking tot de 'subject-by-formulation' interactie.

De resultaten van deze heranalyse lieten zien dat in de meerderheid van de studies de totale intra-subject-variantie en de piekblootstelling vergelijkbaar was voor het merkgeneesmiddel en generieke geneesmiddelen. Dit is een indicatie dat de variatie in blootstelling niet wordt beïnvloed door de samenstelling van het product. Dit wordt ook bevestigd door de gevonden verwaarloosbare 'subject-by-formulation'. Bovendien is de variatie bij het omschakelen tussen generieke en merkgeneesmiddelen vergelijkbaar met de variatie die wordt waargenomen bij herhaalde toedieningen voor generieke en merkgeneesmiddel. Het betekent dat de variatie in geneesmiddelblootstelling bij omschakelen tussen generieke en merkgeneesmiddel hetzelfde is als bij het herhaald toedienen van hetzelfde geneesmiddel (hetzij een generiek geneesmiddelen of het merkgeneesmiddel). Daarom, op basis van dit onderzoek, wordt bevestigd dat de intrasubject variatie een cruciale en beslissende rol speelt in de variatie in de blootstelling aan het geneesmiddel. Geen extra samenstellings-afhankelijke variatie in de blootstelling van het geneesmiddel werd waargenomen bij wisselen naar een ander geneesmiddel. De gerapporteerde waargenomen verschillen en veronderstelde verschillen in de literatuur bij het wisselen van merkgeneesmiddel naar een generiek geneesmiddel zijn derhalve niet het gevolg van verschillen tussen dit merk- en generieke geneesmiddel, maar het gevolg van de intrasubject variabiliteit in de blootstelling van de werkzame stof.

In **hoofdstuk 4** is gekeken naar de gevolgen van kwaliteitsvarianties van een geneesmiddel nadat het op de markt is gebracht op de uitwisselbaarheid van generieke geneesmiddelen. We onderzochten hierbij het cumulatief effect van meerdere enkele kwaliteitsvarianties op zowel generieke als de merkgeneesmiddelen, omdat de autoriteiten enkel naar enkelvoudige varianties kijken. Voor dit onderzoek hebben we gekozen voor geneesmiddelen die niet goed worden geabsorbeerd door het lichaam (BCS klasse II of IV) en waarvoor meerdere generieke geneesmiddelen beschikbaar zijn in Nederland. Voor de geselecteerde geneesmiddelen werden alle kwaliteitsvarianten voor het merkgeneesmiddel en generiek geneesmiddel opgehaald uit de interne database van het CBG. Om een cumulatief effect van verschillende varianties op de blootstelling te schatten, bouwden we een risico-evaluatie model, waarbij van te voren gedefinieerde essentiële varianties werden toegepast op onze dataset. Vergeleken met een vooraf gedefinieerde drempel, vonden we dat slechts 17% van de geneesmiddelen (13% generiek en 4% merkgeneesmiddelen, n = 115) een totaalscore risico boven de score had die wordt beschouwd als een belangrijk verschil tussen het huidige geneesmiddel

en het geneesmiddel ten tijde van den marktvergunningaanvraag. Van deze geneesmiddelen kan op basis van dit model dan niet meer met zekerheid worden gesteld dat het huidige geneesmiddel en het generiek geneesmiddel bio-equivalent zijn. Omdat de bio-equivalentie van een generiek geneesmiddel met het merkgeneesmiddel alleen wordt gedemonstreerd op het moment van de aanvraag van een vergunning kan, kan op basis van het model worden gesteld dat uitwisseling voor 17% van de generieke geneesmiddelen niet optimaal is. Echter, tijdens modelvalidatie bleek het model het totale risico voor de onderzochte geneesmiddelen te overschatten. Op basis van de validatie van de resultaten blijkt dat het aantal risicovolle generieke geneesmiddelen veel lager is dan 17%. Van belang is dat het aantal kritische variaties per geneesmiddel laag was (gemiddeld twee per geneesmiddel). De conclusie dat met het huidige model onze bezorgdheid om mogelijke gevolgen van frequente kritische variaties bij al voor lange tijd geregistreerde geneesmiddelen niet kan worden weggenomen maar ook niet wordt vergroot. Hieruit kan worden geconcludeerd dat van de 115 onderzochte geneesmiddelen, het cumulatieve effect van de kwaliteitsvariaties slechts in enkele gevallen mogelijk zorgt voor een verhoogd risico.

In **hoofdstuk 5 en 6** wordt gepoogd de bezorgdheid over generiek-generiek uitwisselbaarheid die in publicaties naar voren komt te verminderen. Tot nu toe is er niet veel discussie over de generiek-generiek uitwisselbaarheid gepubliceerd. Dit ondanks het feit dat het overstappen van een generiek naar een ander generiek geneesmiddel steeds meer gebeurt bij patiënten, doordat tegenwoordig meer en meer generieke geneesmiddelen beschikbaar zijn. In theorie kan een zogeheten 'drift' effect mogelijk leiden tot bio-inequivalentie tussen generieke geneesmiddelen. Om deze theoretische mogelijkheid in de praktijk te controleren, voerden we een studie uit (**hoofdstuk 5**) met gabapentine als testgeneesmiddel. In deze studie werden blootstelling aan het gabapentine merkgeneesmiddel en drie generieke geneesmiddelen die momenteel in Nederland op de markt zijn vergeleken na enkelvoudige toediening van het geneesmiddel. Dit onderzoek werd volgens de richtsnoeren van de EMA uitgevoerd als een zogeheten 'vierweg crossover design' bij 24 gezonde vrijwilligers in nuchtere toestand. De studie toonde aan dat alle drie de gabapentine generieke geneesmiddelen bio-equivalent zijn met het merkgeneesmiddel, alsmede bio-equivalent aan elkaar. Ons onderzoek geeft dan ook solide bewijs dat het niet te verwachten is dat de omschakeling van de ene generieke gabapentine variant naar een andere variant de behandeling zal beïnvloeden. Van belang om te vermelden is dat de selectie van gabapentine voor deze studie gebaseerd was op een eerdere studie die verschillende generieke geneesmiddelen vergeleek (gepubliceerd in *Eur J Clin Pharmacol* 67, 1007-1016 (2011)). Ook in dit eerdere onderzoek werd al voorspeld dat de verschillende generieke varianten van gabapentine bio-equivalent waren. De resultaten van de in vivo bio-equivalentie studie waren daarmee in lijn met eerdere indirecte vergelijkingen voor generieke varianten van gabapentine, die daarmee ook laten zien dat het valide is om op een indirecte manier de generieke geneesmiddelen te vergelijken.

In **hoofdstuk 6** gebruikten we de gevalideerde indirecte interstudie vergelijkingsmethode om verschillende studies met elkaar te vergelijken, om zodoende de bio-equivalentie voor een breed scala van generieke geneesmiddelen te onderzoeken. Hierbij is naar 120 bio-equivalentie studies gekeken. De geneesmiddelen opgenomen in dit onderzoek zijn atorvastatine, bicalutamide, naratriptan, olanzapine, perindopril en venlafaxine en de drie immunosuppressiva ciclosporine, tacrolimus en mycofenolaatmofetil. In totaal werden 292 indirecte vergelijkingen tussen generieke geneesmiddelen met betrekking tot AUC en Cmax uitgevoerd. De resultaten van de indirecte vergelijkingen suggereren dat in de meeste gevallen, d.w.z. 80,5%, de 90% betrouwbaarheidsintervallen van zowel de Cmax en AUC binnen de bio-equivalentie criteria vallen. In 90,1% en 87,0% was dit het geval voor enkel de AUC of de Cmax. In 1% van de 292 indirecte vergelijkingen werd door de AUC een groter acceptatiebereik van 75-133% (of 80-125%) overschreden en in 3% van de vergelijkingen voor Cmax. In geen van de gevallen kon worden aangetoond dat de geneesmiddelen bio-inequivalent waren. Er moet rekening mee gehouden worden dat de toegepaste indirecte vergelijking een conservatieve methode is, die leidt tot een ruimere 90% betrouwbaarheidsinterval dan verkregen in een echte bio-equivalentiestudie. Daarom kan er worden gesteld dat een groot risico bij generiek-generiek-uitwisseling in de klinische praktijk onwaarschijnlijk is, hoewel het risico niet volledig kunnen worden uitgesloten. Kortom, onze studie suggereert dat blootstellingsgerelateerde risico's die zijn verbonden aan het overschakelen naar een ander generiek geneesmiddel in de klinische praktijk beperkt is en nauwelijks of niet toeneemt als een merkgeneesmiddel wordt vervangen door het generieke geneesmiddel.

In **hoofdstuk 7** wordt een algemene discussie gevoerd over de onderzoeksthema's in de vorige hoofdstukken en worden ook de voorlopige resultaten van een lopend systematische review van de adviezen uit het publieke domein besproken. Ook worden de problemen vanuit de klinische praktijk met betrekking tot de uitwisseling tussen generieke geneesmiddelen gepresenteerd. Publicaties van de laatste 15 jaar (dat wil zeggen tussen 2000-2015) werden geselecteerd uit de Medline, API en Embase databases volgens vooraf gedefinieerde selectiecriteria. Op basis van de selectiecriteria werden 4289 publicaties geselecteerd. Verdere selectie op basis van de titels resulteerde in 2518 artikelen. Dit onderzoek is nog bezig en we zullen naar verwachting het onderzoek baseren op review artikelen, in vivo bio-equivalentie studies, epidemiologische studies, casestudies en recensies. Daarnaast wordt de mogelijke impact van de wijzigingen in de regelgeving besproken en evalueren we de mogelijke gevolgen van een herziening van de richtsnoeren voor de generieke-generieke uitwisselbaarheid van reeds geregistreerde geneesmiddelen. Hiervoor is er naar de verschillen gekeken tussen de vroegere eisen en huidige wetenschappelijke richtsnoeren van de EMA, en met name naar mogelijke gevolgen voor het aantonen van bio-equivalentie van reeds geregistreerde en goedgekeurde geneesmiddelen. De mogelijke gevolgen van de veranderingen werden geëvalueerd aan de hand van een selectie van zeven geneesmiddelen. De belangrijkste vijf belangrijkste bio-equivalentie criteria die werden gedefinieerd met betrekking tot

mogelijke gevolgen voor de registratie van generieke geneesmiddelen zijn acceptatiecriterium, acceptatie van meervoudige doses studies, voedselinname, de werkzame stof en lichaamseigenwerkzame stoffen. Voor de zeven geselecteerde geneesmiddelen waren 92 geregistreerde generieke geneesmiddelen geregistreerd in de interne database van het CBG. Hoewel 95% van de ondersteunende bio-equivalentiestudies (72 van 76) voor deze geneesmiddelen werden uitgevoerd voordat de meest recente regels werden ingevoerd, voldoen de meeste bio-equivalentiestudies (86%, n = 65) ook aan de huidige eisen. Slechts in enkele gevallen ontbreken studies die tegenwoordig vereist en kan bio-equivalentie niet worden beoordeeld aan de hand van de nieuwste eisen (bijvoorbeeld omdat de metaboliet werd gemeten in plaats van de werkzame stof zelf). Hoewel voor deze geneesmiddelen een bepaalde mate van onzekerheid bestaat over de bio-equivalentie, wordt het niet nodig geacht de eerdere conclusie met betrekking tot bio-equivalentie tussen het generieke en merkgeneesmiddel in te trekken.

Onderzoek van generieke geneesmiddelen is nog steeds gaande. Beter begrip van de toegepaste methodologie in het aantonen van bio-equivalentie voor generieke geneesmiddelen is nodig voor het verbeteren van de regelgeving. Dit is niet alleen om de wettelijke eisen te verbeteren, maar ook om eventueel onnodige criteria op basis van solide bewijsmateriaal te schrappen. In dit proefschrift werden de onderzoeken voornamelijk gebaseerd op de ervaringen van toezichhouders, die een globaal overzicht hebben van de registratie van generieke geneesmiddelen, de gevolgen van de huidige verordening voor generieke geneesmiddelen en eventuele zorgen over de uitwisselbaarheid van generieke geneesmiddelen. De methodes die we hebben gebruikt voor het testen van uitwisselbaarheid van generieke geneesmiddelen zijn gevalideerd (**hoofdstuk 6**) en kunnen ook worden toegepast op andere generieke geneesmiddelen. Tot bepaalde hoogte kan het een middel zijn om eventuele farmacokinetische verklaringen te vinden voor het geval dat bepaalde generieke geneesmiddelen in de kliniek problemen opleveren. Samengevat kan er worden geconcludeerd dat generieke geneesmiddelen in het algemeen in de klinische praktijk kunnen worden toegepast zonder ongewenste klinische gevolgen. De huidige regeling voor de registratie van een generiek geneesmiddel in Europa is strikt genoeg om de bio-equivalentie van het generieke geneesmiddel met het merkgeneesmiddel te garanderen. Er is echter nog ruimte om de voorschriften te verbeteren, bijvoorbeeld door de bio-equivalentie aanvaardingscriterium van 80-125% aan te passen.