

Generieke geneesmiddelen: regels en realiteit

INLEIDING

De arts schrijft een geneesmiddel voor, de apotheker levert het voorgeschrevene af en het ziekenfonds betaalt de rekening. Zo simpel was dat. Tegenwoordig ligt het ingewikkelder: krijgt de patiënt wel de behandeling die de voorschrijver heeft bedoeld? In de praktijk komt het regelmatig voor dat patiënten klagen over bijwerkingen van een vervangend geneesmiddel, of geen vertrouwen hebben in het vervangende middel. Ze krijgen in de apotheek te maken met generieke substitutie: hun vertrouwde geneesmiddel wordt vervangen door een geneesmiddel met dezelfde werkzame stof, in dezelfde sterkte en dezelfde farmaceutische vorm. Dit kan een switch zijn van een merkgeneesmiddel (*spécialité*) naar een generiek geneesmiddel of van het ene naar het andere merk generiek geneesmiddel. Generieke substitutie is één van de manieren om te komen tot kostenbesparing in de gezondheidszorg. In dit artikel leest u meer over de achtergrond, de spelregels en de positieve en negatieve kanten van substitutie.

BESCHERMING VOOR SPÉCIALITÉS

Om geneesmiddelenfabrikanten de gelegenheid te geven hun investeringen in de ontwikkeling van een medicijn terug te verdienen, hebben nationale en internationale overheden een

Samenvatting

Leendertse AJ, Oron UH, Schobben AFAM. *Generieke geneesmiddelen: regels en realiteit. Huisarts Wet 2014;57(3):138-41.*

Generieke substitutie is het vervangen van een geneesmiddel door een ander geneesmiddel met dezelfde werkzame stof, van dezelfde sterkte en in dezelfde farmaceutische vorm. De biologische beschikbaarheid van het vervangende middel moet gelijkwaardig zijn, dat wil zeggen dat de *area under the curve* (AUC) en de maximale concentratie (C_{max}) niet te veel mogen afwijken van die van de *spécialité*. In de praktijk zijn de verschillen in werkzaamheid en effect klinisch weinig relevant.

Generieke substitutie levert een aanzienlijke kostenbesparing op, maar brengt bij patiënten onrust teweeg. De hulpstoffen vormen zelden een probleem, maar het wisselende uiterlijk zorgt bij veel patiënten voor verwarring en doet het vertrouwen in de behandeling – en mogelijk ook de therapietrouw – afnemen. Als de arts kan onderbouwen dat de behandeling medisch noodzakelijk is en in gevaar komt door substitutie, mogen individuele patiënten wel het *spécialité* blijven gebruiken in plaats van het generieke middel.

beschermingsperiode van ongeveer tien jaar ingesteld waarin de fabrikant het alleenrecht heeft om zijn middel op de markt te brengen als *spécialité*. Na afloop van deze periode mogen ook andere fabrikanten het medicijn op de markt brengen als generiek middel. Omdat de veiligheid en werkzaamheid dan al zijn aangetoond, kunnen zij dit doen tegen lagere kosten. Het bestaansrecht van generieke geneesmiddelen ligt dan ook in kostenbesparing: lagere kosten voor dezelfde werkzame stof. Om deze kostenverlaging te kunnen effectueren, is er in het Nederlandse zorgstelsel een aantal prikkels ingebouwd die het vervangen van *spécialités* door generieke geneesmiddelen, de zogeheten generieke substitutie, bevorderen. Zorgverzekeraars Nederland heeft berekend dat het voorkeursbeleid voor goedkopere geneesmiddelen alleen al in de drie jaar tussen 2008 en 2011 een besparing heeft opgeleverd van € 1,1 miljard.¹

De bescherming van een *spécialité* bestaat in principe uit twee onderdelen: octrooibescherming en dossierbescherming.²⁻⁴ Een octrooi of patent geldt voor twintig jaar en beschermt 'een noviteit die commerciële toepassing kan hebben'. Naast het octrooi op de werkzame stof, dat wordt aangevraagd in het begin van de ontwikkeling van die stof, kunnen de ontwikkelaars ook patenten aanvragen op productiemethoden, formuleringen (bijvoorbeeld Losec MUPS[®]) en specifieke toepassingen. Voordat een geneesmiddel kan worden geregistreerd en in de handel mag worden gebracht, moet aan allerlei eisen zijn voldaan waarvoor vaak jarenlang onderzoek nodig is. Daarom kan een *spécialité* een aanvullend beschermingscertificaat (*supplementary protection certificate*) krijgen voor ten hoogste vijf extra jaren.^{2,5} Ook voor pediatrische toepassingen bestaat een extra bescherming.⁶

Onafhankelijk van de octrooibescherming bestaat er dossierbescherming (*data exclusivity*), die geldt vanaf het moment dat het geneesmiddel geregistreerd is.^{2,7,8} Dit systeem geeft de aanvrager tien jaar lang recht op het exclusieve gebruik van de farmacologische, toxicologische en klinische gegevens die zijn verzameld ter verkrijging van de handelsvergunning in

De kern

- Generieke substitutie levert een kostenbesparing op en dient daarmee een maatschappelijk belang.
- Een generiek geneesmiddel is gelijkwaardig aan het *spécialité*, met een geringe spreiding in biologische beschikbaarheid (AUC en C_{max}).
- In de meeste gevallen zal generieke substitutie niet leiden tot klinisch relevante verschillen.
- Generieke substitutie kan bij de patiënt onrust veroorzaken en het vertrouwen in de behandeling verminderen.
- Als de patiënt een bepaalde *spécialité* nodig heeft, kan 'medische noodzaak' worden ingezet.

UMC Utrecht, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns geneeskunde, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht: dr. A.J. Leendertse, apotheker, onderzoeker. PhilMed Zorginnovatie, Riel: U.H. Oron MBA, apotheker, Universiteit Utrecht, departement Farmaceutische wetenschappen: prof.dr. A.F.A.M. Schobben, emeritus hoogleraar Klinische farmacotherapie • Correspondentie: a.j.leendertse-3@umcutrecht.nl • Mogelijke belangenverstrengeling: A.J. Leendertse: niets aangegeven • U.H. Oron is adviseur en trainer op het gebied van zorginnovatie, zorgbesteding, zorgfinanciering en gezondheidseconomie. Onder zijn klanten zijn ook farmaceutische bedrijven, zorgverzekeraars en beroepsorganisaties. De bijdrage aan dit artikel is op persoonlijke titel • A.F.A.M. Schobben is lid van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. De opvattingen in dit artikel zijn die van de auteurs en zijn daarom niet noodzakelijkerwijs die van het CBC.

Nederland of Europa. Na deze tien jaar mogen generieke fabrikanten met verwijzing naar het referentieproduct een handelsvergunning aanvragen.

Het tijdstip waarop de bescherming van een geneesmiddel eindigt, is een samenspel van de bovengenoemde beschermingen. De langstduurende bescherming is bepalend.

EISEN AAN GENERIEKE MIDDELEN

Bio-equivalentie van de werkzame stof

Een bedrijf dat een handelsvergunning voor een generiek geneesmiddel wil verkrijgen, kan in principe volstaan met de gegevens over de chemische en farmaceutische eigenschappen van het product; voor de werkzaamheid en veiligheid kan het bedrijf verwijzen naar het referentieproduct. De voornaamste eis aan generieke geneesmiddelen is dat zij 'in wezen gelijkwaardig' zijn.^{2,7} Niet alleen moeten de aard en de hoeveelheid werkzame bestanddelen hetzelfde zijn, maar ook de biologische beschikbaarheid moet gelijkwaardig zijn. Dit is de zogeheten bio-equivalentie. Als maat daarvoor geldt de afgiftecijfer, het verloop van het gehalte werkzame stof in het bloed over een bepaalde periode, gemeten bij vrijwilligers. De 90%-betrouwbaarheidsintervallen (90%-BI) voor de *area under the curve* (AUC) en de maximale concentratie (C_{max}) moeten liggen binnen 80 tot 125% van het referentieproduct.⁹ Bij de meeste patiënten zijn de verschillen kleiner, al zijn er individuele uitschieters mogelijk, en in de praktijk zullen er zeer weinig klinisch relevante verschillen in werkzaamheid optreden. Systematische reviews met grote aantallen patiënten laten inderdaad zien dat de effectiviteit en veiligheid van generieke middelen en *spécialités* nagenoeg gelijk zijn.^{10,11} Voor stoffen met een smalle therapeutische bandbreedte mag men dat echter niet zonder meer aannemen. Daarom geldt voor een aantal middelen, zoals immunosuppressiva en anti-epileptica, een smaller 90%-BI, namelijk 90 tot 110%.¹²⁻¹⁴

Toch is het niet uit te sluiten dat de AUC bij een individuele patiënt aanzienlijk méér verandert, namelijk wanneer men een generiek middel dat aan de ondergrens van het toelaatbare verschil zit, zou substitueren door een ander generiek middel dat aan de bovengrens zit. Voor de patiënt in kwestie kan dat een groot verschil maken, en het zou kunnen verklaren waarom er soms onverwachte problemen optreden bij substitutie. Dit zal echter slechts een klein aantal patiënten overkomen; op populatieniveau blijft gelden dat het generieke middel 'in wezen gelijkwaardig' is.

Voor het afgifteprofiel van preparaten met geregleerde afgifte moet naast de enkelvoudige dosering ook herhaalde dosering onderzocht worden, evenals de invloed van voedsel op het afgiftepatroon. Naast de AUC en de C_{max} bekijkt men dan de vorm van de afgiftecijfer, de C_{min} en afzonderlijke delen van de AUC.⁹ Het blijft echter mogelijk dat verschillende generieke preparaten met geregleerde afgifte verschillende afgifteprofielen hebben. Die zijn niet allemaal uitwisselbaar.¹⁵ Dat geldt bijvoorbeeld voor budesonide of mesalazine bevattende preparaten met een lokale werking in de darm.

Voor alle geneesmiddelen blijft kwaliteitscontrole op de

samenstelling belangrijk. In Nederland heeft de Inspectie voor de Gezondheidszorg de chemisch-farmaceutische kwaliteit onderzocht van generiek simvastatine afkomstig van het Indiase bedrijf Ranbaxy, dat door een aantal zorgverzekeraars als preferent middel was aangewezen omdat het het goedkoopste was. Ranbaxy was in opspraak geraakt wegens fraude met onderzoeksresultaten,¹⁶ maar gelukkig bleek de kwaliteit voldoende. Alleen het uiterlijk van de tablet week af van eerder gegeven specificaties. Wel concludeerde de inspectie na dit onderzoek dat '(...) het nog nooit zo moeilijk is geweest om de kwaliteit van geneesmiddelen te garanderen nu een groot deel van de medicijnen geïmporteerde ingrediënten bevat uit landen als India en China'.^{17,18}

Mogelijke effecten van hulpstoffen

Een generieke tablet, poeder of capsule bevat meestal dezelfde hulpstoffen als het *spécialité*. Meestal gaat het om volstrekt onschuldige vul- en glijmiddelen, zoals microkristallijne cellulose (E460), hypromellose (E464) of siliciumdioxide (E551), die geen overgevoeligheidsreacties veroorzaken. Hulpstoffen die wel problemen kunnen geven, zijn aspartaam (E951) bij patiënten met fenylketonurie (PKU), tarwetzetmeel bij patiënten met coeliakie, en glucose, sacharose, fructose, galactose, lactose of honing bij patiënten met diabetes mellitus. Patiënten met lactose-intolerantie kunnen zonder problemen lactosebevattende middelen gebruiken; deze middelen bevatten te weinig lactose om klachten te kunnen veroorzaken.¹³

In dranken en oogdruppels kan het gebruikte conserveermiddel verschillen. Bij deze toedieningsvormen moet men erop bedacht zijn dat substitutie bij sommige patiënten tot een overgevoeligheidsreactie kan leiden.¹⁹

PREFERENTIEBELEID VAN ZORGVERZEKERAARS

Zorgverzekeraars voeren een preferentiebeleid waarmee zij het afleveren van goedkopere generieke middelen min of meer afdwingen. Daarmee hebben zij besparingen van vele honderden miljoenen euro's gerealiseerd. Elke verzekeraar voert echter zijn eigen beleid. Globaal zijn er vier vormen te onder-

Abstract

Leendertse AJ, Oron UH, Schobben AFAM. Generic drugs: rules and reality. *Huisarts Wet* 2014;57(3):138-41.

Generic substitution is the replacement of one drug by another with the same active ingredient, in the same strength and formulation. The biological availability of the generic drug should be the same as the brand name drug, that is, the area under the curve and the maximal concentration (C_{max}), should not differ substantially from those of the brand name drug. In practice, the differences in activity and effect are of limited clinical relevance. Generic substitution saves a considerable amount of money but can cause patients anxiety. The inactive ingredients are rarely a problem, but the different appearance of the drug may cause confusion and diminish confidence in the treatment and even treatment adherence. If the doctor can justify the medical necessity of treatment and that treatment may be compromised by generic substitution, individual patients may continue to use the brand name drug instead of the generic drug.

scheiden, soms afzonderlijk, soms in combinatie.

- Geen preferentie: sommige zorgverzekeraars hebben geen preferentiebeleid. In principe bepaalt de apotheker wat er wordt afgeleverd; dat kan ook het *spécialité* zijn.
- Labelpreferentie: dit is de meest voorkomende vorm, vaak kortweg 'preferentiebeleid' genoemd. De zorgverzekeraar wijst voor iedere werkzame stof minstens één preferente aanbieder aan. Vaak is dat de fabrikant die bij de inkoopprocedure de laagste prijs heeft bedongen, soms geven farmacotherapeutische overwegingen de doorslag, bijvoorbeeld bij geneesmiddelen met een nauwe therapeutische bandbreedte. Sommige verzekeraars brengen de preferente geneesmiddelen niet ten laste van het eigen risico van de patiënt.
- Prijspreferentie: dit beleid wordt ook wel aangeduid als 'pakjesprijsmodel' of 'IDEA-contract'. De verzekeraar betaalt de apotheker een vaste vergoeding per standaardhoeveelheid afgeleverd geneesmiddel (het 'pakje', meestal dertig dagdoseringen), ongeacht de werkzame stof. De apotheker kan op sommige middelen winst maken door scherp in te kopen, maar legt toe op duurdere of minder vaak voorgeschreven geneesmiddelen. De zorgverzekeraar verrekent de prijs die in de prijslijst staat met het eigen risico van de patiënt.
- Laagsteprijsgarantie: de zorgverzekeraar spreekt met de apotheker vooraf voor elke werkzame stof een maximumprijs af. De apotheker kan dus, net als in het pakjesmodel, winst maken door scherp in te kopen. Ook hier verrekent de verzekeraar de lijstprijs met het eigen risico van de patiënt. Laagsteprijsgarantie wordt ook wel toegepast in combinatie met label- of prijspreferentie.

Uitzondering: medische noodzaak

Artikel 2.8, lid 1 en 3 van het Besluit zorgverzekering²⁰ geeft zorgverzekeraars de bevoegdheid om een preferentiebeleid te voeren en hun inkoopbeleid daarop in te richten. Voor iedere werkzame stof op de lijst van bij ministeriële regeling aangewezen geneesmiddelen moet de zorgverzekeraar ten minste één geneesmiddel vergoeden. Er bestaat echter nogal wat weerstand tegen de verplichting om generieke geneesmiddelen af te leveren, vooral als dat leidt tot veelvuldig switchen tussen preparaten.

Als een huisarts of specialist vindt dat een patiënt per se een bepaald middel moet hebben, kan hij op het recept aangeven dat er sprake is van medische noodzaak. Artikel 4 van het Besluit zorgverzekering stelt namelijk: 'Farmaceutische zorg omvat ook een ander bij ministeriële regeling aangewezen geneesmiddel dan het door de zorgverzekeraar aangewezen geneesmiddel, voor zover behandeling met het door de zorgverzekeraar aangewezen geneesmiddel voor de verzekerde medisch niet verantwoord is'. De arts wordt geacht deze uitzonderingsbepaling met terughoudendheid toe te passen; het is aan de zorgverzekeraar om te bepalen hoe het beroep op medische noodzaak wordt getoetst.²⁰ Op verzoek van de apothekers hebben de zorgverzekeraars gezamenlijk een door

de arts in te vullen standaardformulier 'Medische noodzaak geneesmiddelen' opgesteld, aan de hand waarvan de apotheker kan beoordelen of er inderdaad een medische noodzaak is zodat het gevraagde middel ten laste van de zorgverzekeraar kan worden afgeleverd. Het ingevulde formulier wordt niet opgestuurd naar de zorgverzekeraar.

In de praktijk vergoedt de zorgverzekeraar niet-preferente geneesmiddelen alleen bij medische noodzaak. In alle andere gevallen komt een niet-preferent middel *volledig* ten laste van de patiënt. Let wel, de patiënt betaalt dan dus niet alleen het prijsverschil tussen het preferente en het gekozen middel. Overigens kan dat prijsverschil op zichzelf al zeer aanzienlijk zijn: 90 tabletten Losec MUPS[®] 20 mg kosten € 37 exclusief afleverkosten, 90 capsules omeprazol 20 mg kosten € 2.²¹

In het pakjesprijsmodel speelt medische noodzaak formeel geen rol. De apotheker heeft zich immers verplicht om voor een vast bedrag de overeengekomen hoeveelheid middelen te leveren, welke dat ook zijn. De meerkosten van een *spécialité* komen dan ten laste van de apotheker.

GEVOLGEN VAN SUBSTITUTIE VOOR DE PATIËNT

Het effect van een geneesmiddel is niet alleen afkomstig van de farmacologisch actieve stof, maar wordt voor een deel ook veroorzaakt door psychische effecten. Een placebo kan mechanismen activeren die vergelijkbaar zijn met farmacodynamische processen.²² Dit placebo-effect is het sterkst als de patiënt gelooft dat de behandeling effectief is en verwacht dat de symptomen erdoor zullen afnemen. Dit geloof kan een deuk oplopen als het geneesmiddel er ineens anders uitziet: het nieuwe geneesmiddel blijkt minder effectief, of de patiënt begint bijwerkingen te ervaren. De overstap kan ook weerzin oproepen tegen het nieuwe middel, zodat de patiënt het anders gaat gebruiken dan de voorschrijver het bedoelde of het minder trouw gaat innemen. (Bij parallelle import van geneesmiddelen kunnen zich overigens vergelijkbare problemen voordoen.)

Niet alle patiënten zijn goed op de hoogte van de betekenis van generieke middelen of weten dat zij een generiek middel gebruiken.²³⁻²⁵ Meer aandacht voor en informatie over de mogelijke gevolgen van generieke substitutie zou de acceptatie van generieke middelen kunnen verbeteren.^{26,27} De overgrote meerderheid van de patiënten die al een generiek middel gebruiken, blijft dat doen. Voorzover patiënten negatieve ervaringen rapporteren, gaat het voornamelijk om meer bijwerkingen en minder effectiviteit.²⁸⁻³⁰ Ook, maar minder vaak, komt het voor dat patiënten per abuis het *spécialité* en het generieke middel tegelijk gebruiken.²⁸ Onderzoeken naar de effecten van generieke substitutie op de therapietrouw tonen wisselende resultaten. In een Nederlands en een Spaans onderzoek met antihypertensiva,^{31,32} en ook in een Deens onderzoek naar polyfarmacie,³³ bleek dat de therapietrouw bij substitutie niet verslechterde, maar in een Amerikaans onderzoek met anti-epileptica verslechterde de therapietrouw bij substitutie wel degelijk.³⁴

De communicatie door artsen en apothekers rondom ge-

nerieke substitutie is in het algemeen onvoldoende. Veel patiënten zijn ontevreden over de informatie die zij krijgen. Ze hebben behoefte aan betrouwbare informatie, vooral van hun arts.^{20,27} Vaak ook meldt de apotheek het niet aan de voorschrijvend arts als zij een ander dan het voorgeschreven middel uitlevert, zodat deze de eventuele gevolgen niet kan controleren en dus ook niet op tijd kan ingrijpen als dat nodig mocht zijn.^{20,27,35} ■

LITERATUUR

- 1 Antwoord van minister Schippers (Volksgezondheid, Welzijn en Sport) op vragen van het lid Bouwmeester over de gevolgen van het preferentiebeleid medicatie, 16 november 2012. Tweede Kamer, vergaderjaar 2012-2013, aanhangselnummer 570.
- 2 Lisman JA, Schoonderbeek JRA. Internationaal farmarecht. Den Haag: Sdu juridisch, 2004.
- 3 Rijksoctrooiwet 1995. Stb. 1995, 51, laatstelijk gewijzigd door Stb. 2010, 339.
- 4 Verdrag inzake de verlening van Europese octrooien (Europees Octrooi-verdrag), München, 05-10-1973. Trb. 1975, 101, laatstelijk gewijzigd door Trb. 2013, 127.
- 5 Verordening (EEG) nr. 1768/92 van 18 juni 1992 betreffende de invoering van een aanvullend beschermingscertificaat voor geneesmiddelen. Pb L182, 2 juli 1992.
- 6 Verordening (EG) nr. 1901/2006 van 12 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik. Pb L378, 27 december 2006.
- 7 Richtlijn 87/21/EEG van 22 december 1986 tot wijziging van Richtlijn 65/65/EEG betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten. Pb L15, 17 januari 1987.
- 8 Richtlijn 2001/83/EG van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik: Artikel 10 lid 1, a. Pb L311 28 november 2001.
- 9 European Medicines Agency. Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified-release dosage forms. London: EMA/CCHP, 2013.
- 10 Kesselheim AS, Stedman MR, Bublick EJ, Gagne JJ, Misono AS, Lee JL, et al. Seizure outcomes following the use of generic versus brand-name antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Drugs* 2010;70:605-21.
- 11 Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhart MA, Choudry NK, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2514-26.
- 12 Yu Y, Teerenstra S, Vanmolkot F, Neef C, Burger D, Maliëpaard M. Interchangeability of gabapentin generic formulations in the Netherlands: A comparative bioavailability study. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94:519-24.
- 13 Olling M, Mensinga TT, Barends DM, Groen C, Lake OA, Meulenbelt J. Bioavailability of carbamazepine from four different products and the occurrence of side effects. *Biopharm Drug Dispos* 1999;20:19-28.
- 14 Aldenkamp AP, Rentmeester T, Hulsmans J, Majoie M, Doelman J, Diepman L, et al. Pharmacokinetics and cognitive effects of carbamazepine formulations with different dissolution rates. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:185-92.
- 15 Handleiding geneesmiddelsubstitutie juni 2013. Den Haag: KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum, 2013.
- 16 Kay M. Indian generics manufacturer Ranbaxy agrees to pay \$500m to settle US fraud and drug safety charges. *BMJ* 2013;346:f3536.
- 17 Inspectie voor de Gezondheidszorg. Kortschrift chemisch farmaceutische kwaliteit van simvastatines. Den Haag: IGZ, 2010.
- 18 Okie S. Multinational medicines: Ensuring drug quality in an era of global manufacturing. *N Engl J Med* 2009;361:737-40.
- 19 CMR Alert: conserveermiddel in Duratears® parallel en origineel verschillend. Den Haag: Centrale Medicatie-incidenten Registratie, 2012.
- 20 Besluit zorgverzekering. Stb. 2005, 399, laatstelijk gewijzigd door Stb. 2013, 384.
- 21 Z-index [internet]. Den Haag: Z-index BV, 2013. www.z-index.nl, geraadpleegd maart 2013.
- 22 Colloca L, Benedetti F. Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nat Rev Neurosci* 2005;6:545-52.
- 23 Bulsara C, McKenzie A, Sanfilippo F, Holman CD, Emery JE. 'Not the full Monty': A qualitative study of seniors' perceptions of generic medicines in Western Australia. *Aust J Prim Health* 2010;16:240-5.
- 24 Nierpatiënten Vereniging Nederland. Analyse ervaringen nierpatiënten met medicijnen. Bussum: NVN, 2011.
- 25 Al Ameri MN, Whittaker C, Tucker A, Yaqoob M, Johnston A. A survey to determine the views of renal transplant patients on generic substitution in the UK. *Transpl Int* 2011;24:770-9.
- 26 Samenvatting resultaten meldactie 'kosten besparen op geneesmiddelen' 5 augustus 2008. Utrecht: NPCF, 2008.
- 27 Vallès JA, Barreiro M, Cereza G, Ferro JJ, Martínez MJ, Escribà JM, et al. A prospective multicenter study of the effect of patient education on acceptability of generic prescribing in general practice. *Health Policy* 2003;65:269-75.
- 28 Kjoenmiksén I, Lindbaek M, Granas AG. Patients' attitudes towards and experiences of generic drug substitution in Norway. *Pharm World Sci* 2006;28:284-9.
- 29 Toverud EL, Røise AK, Hogstad G, Wabø I. Norwegian patients on generic antihypertensive drugs: a qualitative study of their own experiences. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:33-8.
- 30 Håkonsen H, Eilertsen M, Borge H, Toverud EL. Generic substitution: additional challenge for adherence in hypertensive patients? *Curr Med Res Opin* 2009;25:2515-21.
- 31 Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, De Boer A. Generic substitution of antihypertensive drugs: does it affect adherence? *Ann Pharmacother* 2006;40:15-20.
- 32 Mainar AS, Artieda RN. Influencia de la sustitución de medicamentos de marca por genéricos en el cumplimiento terapéutico de la hipertensión arterial y la dislipidemia (Influence of substitution of brand name for generic drugs on therapeutic compliance in hypertension and dyslipidemia). *Gac Sanit* 2010;24:473-82.
- 33 Olesen C, Harbig P, Barat I, Damsgaard EM. Generic substitution does not seem to affect adherence negatively in elderly polypharmacy patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:1093-8.
- 34 Kesselheim AS, Misono AS, Shrank WH, Greene JA, Doherty M, Avorn J, et al. Variations in pill appearance of antiepileptic drugs and the risk of nonadherence. *JAMA Intern Med* 2013;173:202-8.
- 35 Van de Steeg-van Gompel C, Weenink JW, Harmsen M. Rapport generieke geneesmiddelsubstitutie, wel of niet doen? Lexmond: Platform Patiënt-Industrie, 2011.



Foto: Shutterstock/luchschien