

■ Generika – Mythen, Fakten und Fallen

Dr. pharm. Enea Martinelli
Chefapotheker spitäler fmi ag

Einige Folien in Teilen übernommen von
Prof. Dr. Pascal Bonnabry, HUG, Genève (© PB)

Ökonomische Übersicht

Gesetzliche Grundlagen

Pharmazeutische und pharmakologische Aspekte

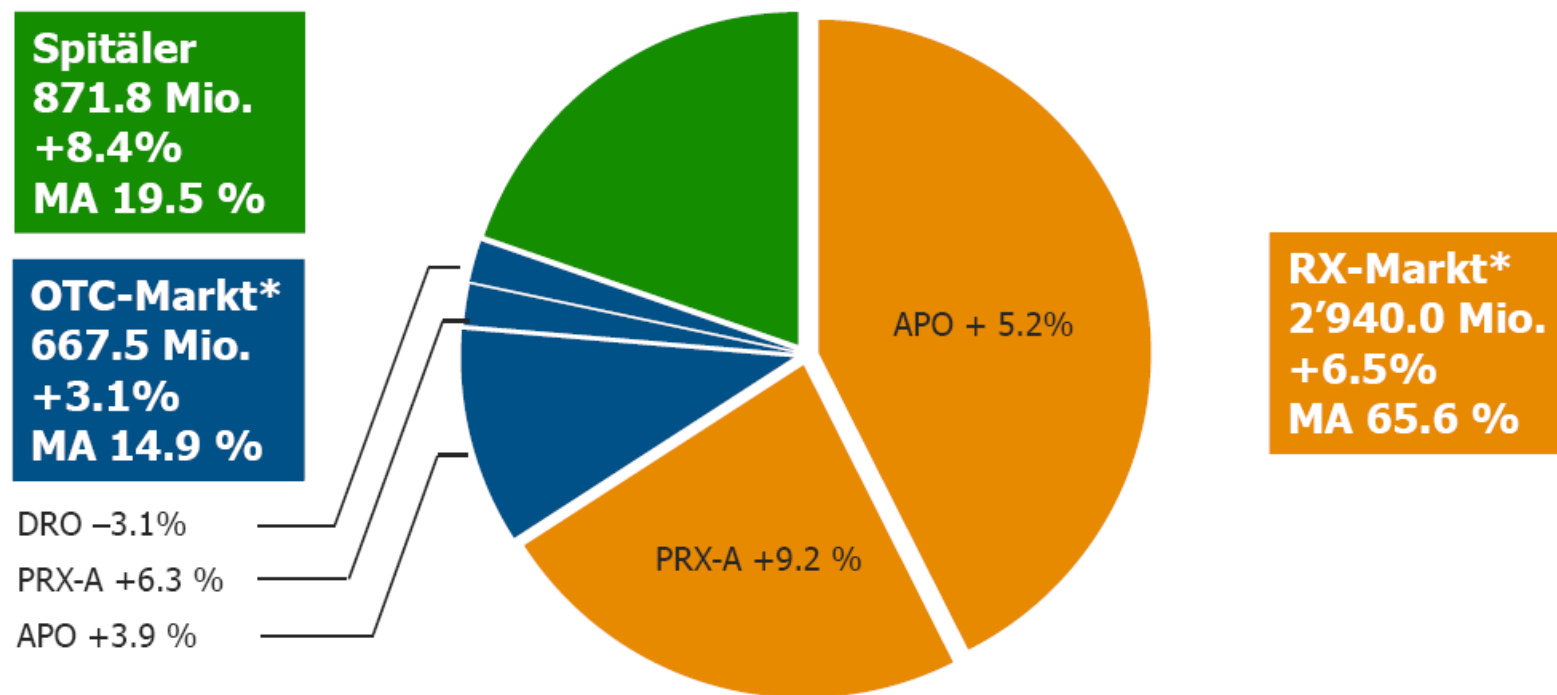
Limiten der generischen Substitution

Die gute Verordnungspraxis

Wachstum der Marktsegmente

Pharmamarkt nach Segmenten Januar – Dezember 2007

Wert ex-factory in CHF 4'479.3 Mio. (+268.1 Mio. / +6.4%)



*= Kanäle APO/PRX-A/DRO

Top 3 Spital-Wachstumsmärkte Januar – Dezember 2007

Wert ex-factory in CHF 871.8 Mio. (+67.3 Mio. / +8.4%)

Rang Markt		Umsatz 07	+/- %
1	L01 Krebsmittel	194.7	13.8
2	S01 Ophtalmologica	23.4	190.1
3	J05 Antivirale Mittel (HIV)	71.1	17.7

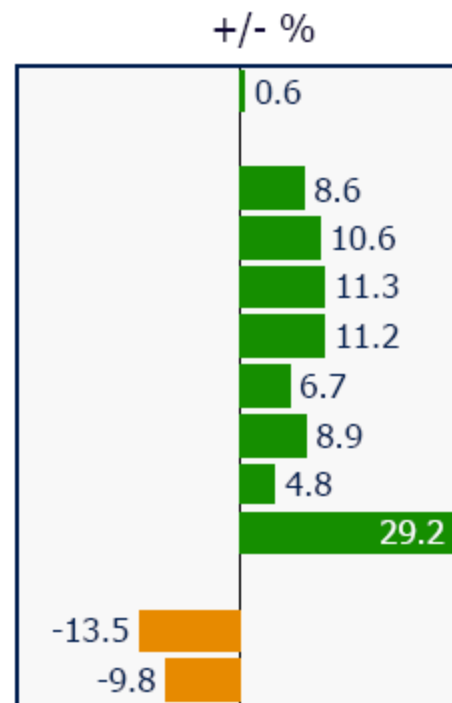
Quelle : IMS Health GmbH

Top RX-Märkte 2006

Kanäle Apotheken, Praxisärzte

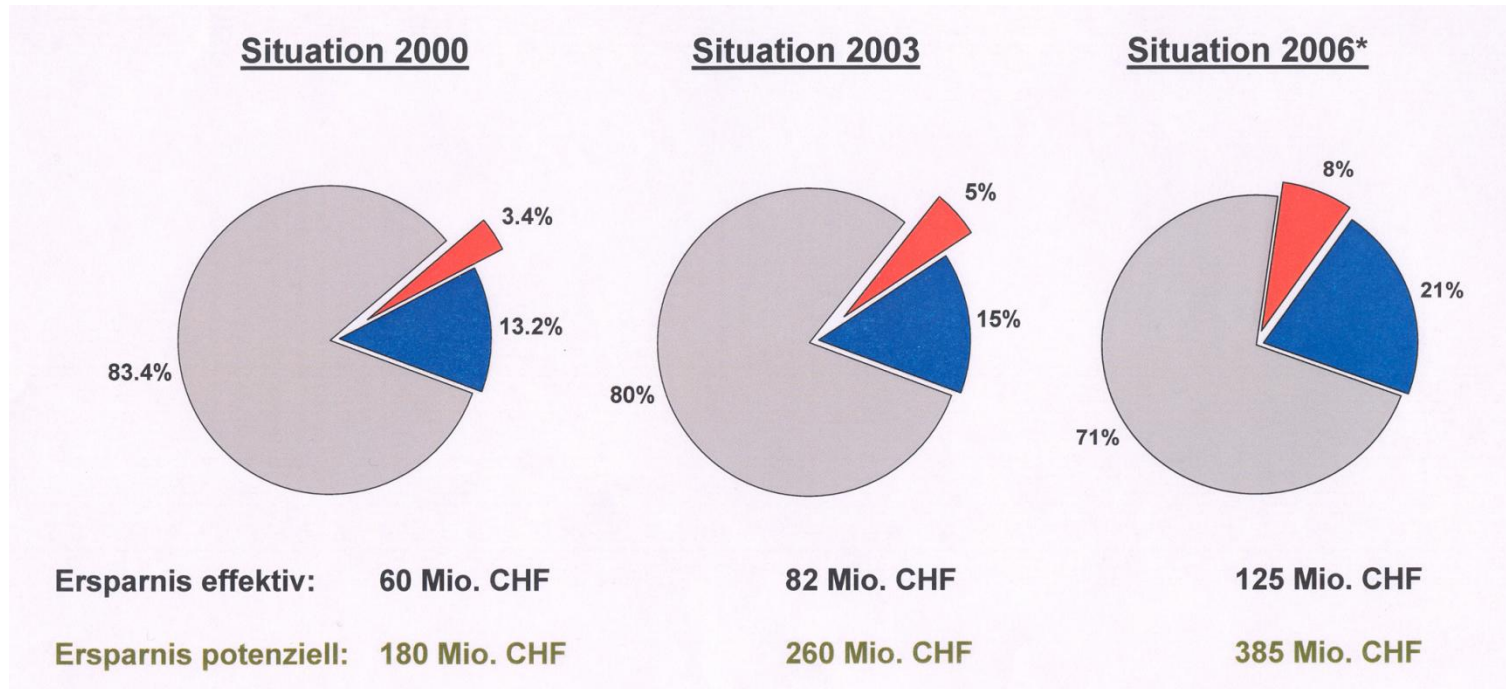
Wert ex-factory CHF 2'756.3 Mio. (+16.2 Mio. / +0.6%)

Rang	Markt	MA%
	Total	100.0
	Wachsende Märkte	
1	A02B Ulcustherapeutica	6.8
4	C09D Angiotensin-II-Antag.Komb.	3.4
5	N05A Antipsychotika	3.2
6	R03F Komb.B2-Stimulat.m.Corticoiden	2.8
7	C09C Angiotensin-II-Antag.rein	2.7
8	J05C Virustatika gegen HIV	2.4
9	G03A Hormonale Kontrazeptiva syst.	2.3
10	L01X Sonstige Antineoplastika	2.1
	Rückläufige Märkte	
2	C10A Lipidregulatoren	5.8
3	N06A Antidepress+Stimm.Stabil	5.4



Quelle : IMS Health GmbH

Einsparpotential mit Generika



-  Generika
-  Potentiell Generika-fähige Produkte
-  Patentierbare Produkte

Medienkonferenz Mepha 3.2.2004

Ein kleines Zahlenspiel

Potentielle Ersparnis durch Generika : 385 Mio sFr. (2006)

7.5 Mio Versicherte

$385 \text{ Mio sFr.} : 7.5 \text{ Mio Versicherte} = \text{sFr. } 51.33 \text{ pro Jahr}$

d.h. die monatliche Prämienreduktion bei voller Ausschöpfung des Potentials ergibt pro Versicherten
sFr. 4.27

Gesetzliche Grundlagen Generika : Heilmittelgesetz

Art. 12 Zweitmeldung

¹ Wird ein Gesuch um Zulassung eines Arzneimittels gestellt, das im Wesentlichen gleich ist wie ein bereits zugelassenes Arzneimittel (Originalpräparat) und für die gleiche Anwendung vorgesehen ist, so kann sich das Gesuch auf die Ergebnisse von dessen pharmakologischen, toxikologischen und klinischen Prüfungen stützen, sofern:

- a. die Gesuchstellerin oder der Gesuchsteller für das Originalpräparat schriftlich zustimmt; oder
- b. die Schutzdauer für das Originalpräparat abgelaufen ist.

² Die Schutzdauer beträgt zehn Jahre. Der Bundesrat kann die Prüfungsergebnisse des Originalpräparates nach Absatz 1 für neue Indikationen, neue Verabreichungswege, neue Darreichungsformen oder neue Dosierungen ebenfalls einer angemessenen Schutzdauer unterstellen.

Schutzdauern Patentgesetz und Heilmittelgesetz

Patentgesetz :

Schutz der Substanz : 20 Jahre + maximal 5 Jahre
(beginnt bereits ab der Phase I).

Heilmittelgesetz :

Schutz der klinischen Anwendungsdaten :
10 Jahre + maximal 5 Jahre (beginnt mit der Registrierung)

Substitutionsrecht der Apotheker (KVG)

Art. 52a⁸⁵ Substitutionsrecht

Apotheker oder Apothekerinnen können Originalpräparate der Spezialitätenliste durch die billigeren Generika dieser Liste ersetzen, wenn nicht der Arzt oder die Ärztin beziehungsweise der Chiropraktor oder die Chiropraktorin ausdrücklich die Abgabe des Originalpräparates verlangt. Im Falle einer Substitution informieren sie die verschreibende Person über das abgegebene Präparat.

4. Abschnitt:¹⁵⁰ Selbstbehalt bei Arzneimitteln

Art. 38a¹⁵¹

¹ Der Selbstbehalt beträgt 20 Prozent der die Franchise übersteigenden Kosten bei:¹⁵²

- a.¹⁵³ Originalpräparaten, wenn in der Spezialitätenliste damit austauschbare Generika aufgeführt sind, deren Höchstpreise (Art. 67 Abs. 1^{bis} KVV) mindestens 20 Prozent tiefer sind als der Höchstpreis des entsprechenden Originalpräparates;
- b. Co-Marketing-Präparaten im Sinne von Artikel 2 Buchstabe c der Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001¹⁵⁴ über die vereinfachte Zulassung und die Meldepflicht von Arzneimitteln (VAZV), die einem Originalpräparat gemäss Buchstabe a entsprechen.

² Verschreibt der Arzt oder die Ärztin beziehungsweise der Chiropraktor oder die Chiropraktorin aus medizinischen Gründen ausdrücklich ein Originalpräparat, kommt Absatz 1 nicht zur Anwendung.¹⁵⁵

³ Der Arzt oder die Ärztin beziehungsweise der Chiropraktor oder die Chiropraktorin informiert den Patienten oder die Patientin, wenn in der Spezialitätenliste mindestens ein mit dem Originalpräparat austauschbares Generikum aufgeführt ist.¹⁵⁶

- **Pharmazeutische und pharmakologische Aspekte**

Definition Generika

Generika (...) sind Arzneimittel, welche sich als Nachahmer an ein beim Institut zugelassenes Originalpräparat anlehnen. Sie zeichnen sich durch gleichen Wirkstoff (..), gleiche Darreichungsform, gleichen Applikationsweg, gleiche Dosierungen und gleiche Indikationen aus. Sie sind mit dem Originalpräparat austauschbar.

Bei kleinen, klinisch nicht relevanten Abweichungen (eine andere Darreichungsform bei festen oral verabreichten Arzneimitteln oder ein anderes Salz) muss die Gesuchstellerin nachweisen, dass diese Unterschiede keinen Einfluss auf die Austauschbarkeit mit dem Originalpräparat bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit haben.

Quelle : Anleitung zum Einreichen von Zulassungsgesuchen für Arzneimittel der Humanmedizin mit bekannten Wirkstoffen (Generika-Anleitung); Swissmedic 3.12.2002

Therapeutische Äquivalenz

Unter therapeutischer Äquivalenz versteht man ein innerhalb gewisser Grenzen identisches Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofil zweier Präparate.

Aufwendig, klinische Studien erforderlich

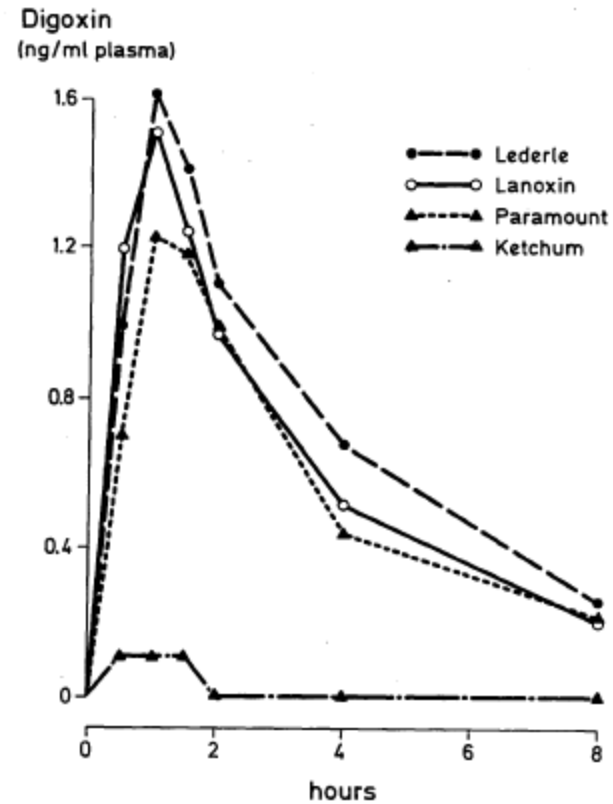
Mengenanteil des Wirkstoffs der nach einer Gabe der untersuchten galenischen Form den Blutkreislauf erreicht und die **Geschwindigkeit** mit welcher der Wirkstoff dort hin gelangt.

Misst sich

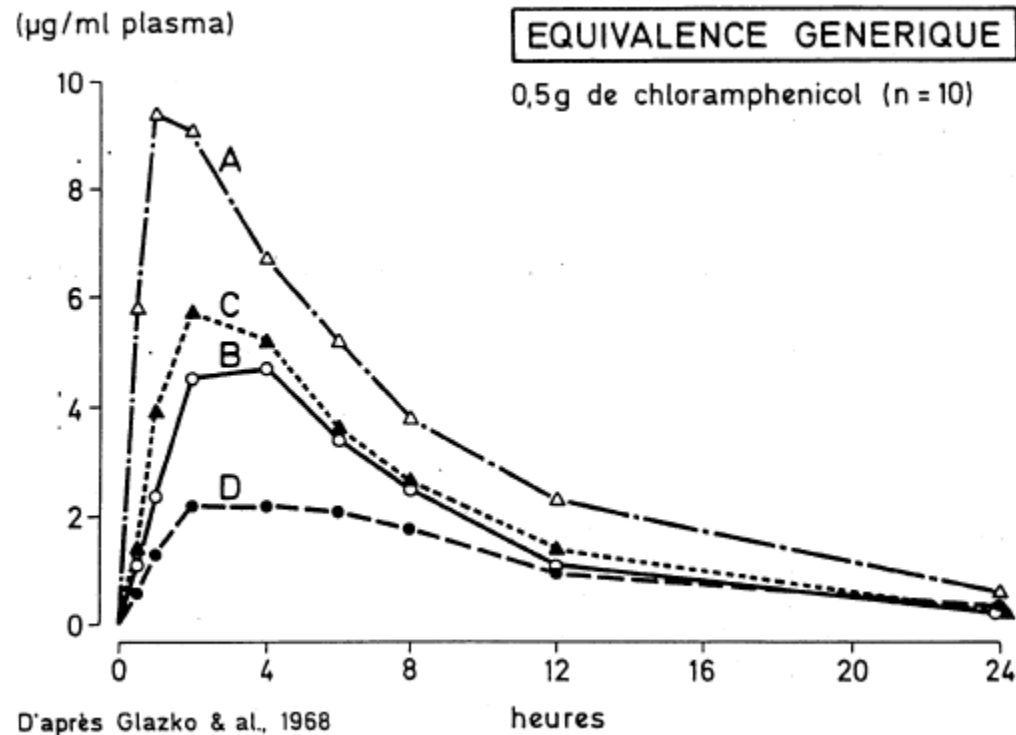
bei Vergleichen mit einem anderen Arzneimittel vom selben Typ :
Als relative Bioverfügbarkeit

Bei Vergleichen von intravenös verabreichten Lösungen :
Als absolute Bioverfügbarkeit

Historische Daten



Binnion P.F. The absorption of digoxin tablets
Clin Pharmacol Ther 1974 Nov; 16(5 Part 1):807-12



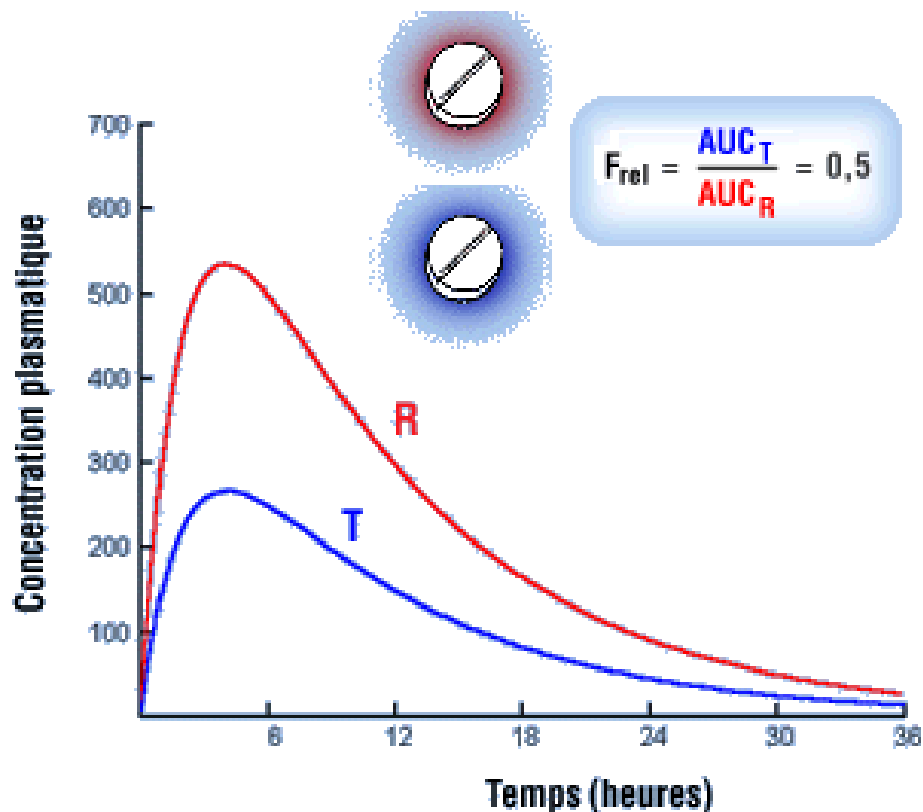
Glazko, A.J., Kinkel, A.W., Alegnani, W.C., and Holmes, E.L.: An evaluation of the absorption characteristics of different chloramphenicol preparations in normal human subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 9' (No. 4):472-483, 1968.

Vergleichsmethode der 70 er Jahre

Bioäquivalenzstudien an 6 bis 12 gesunden Probanden
Vergleich der mittleren AUC, der Geschwindigkeit wurde
kaum Aufmerksamkeit geschenkt

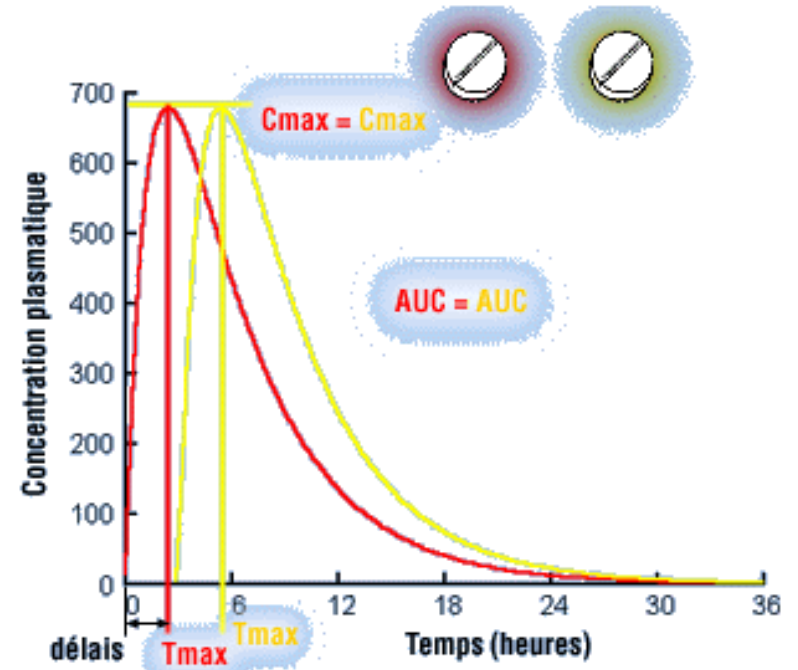
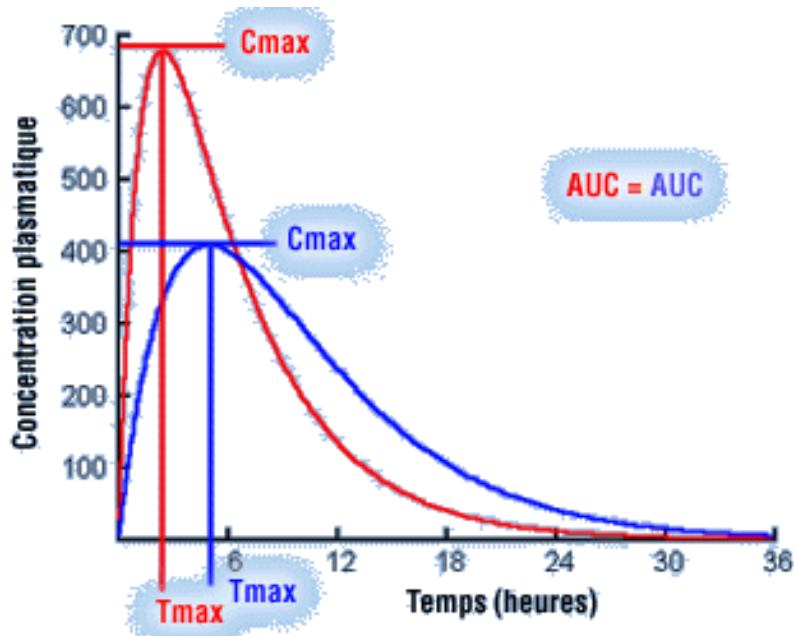
Je schlechter das Design der Studie und je ungenügender
die galenische Form, desto eher konnte man die
Bioäquivalenz ableiten (fälschlicherweise !!)

Freisetzungskurve



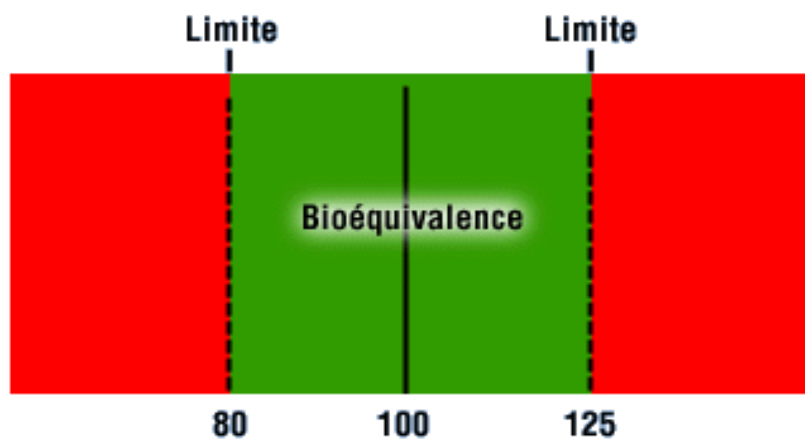
Balant L. & Mayer J., Le cube pharmacocinétique, ASTRAL

Absorbtiionsgeschwindigkeit



Balant L. & Mayer J., Le cube pharmacocinétique, ASTRAL

Aktuelle statistische Methode



Aktuelle Methode

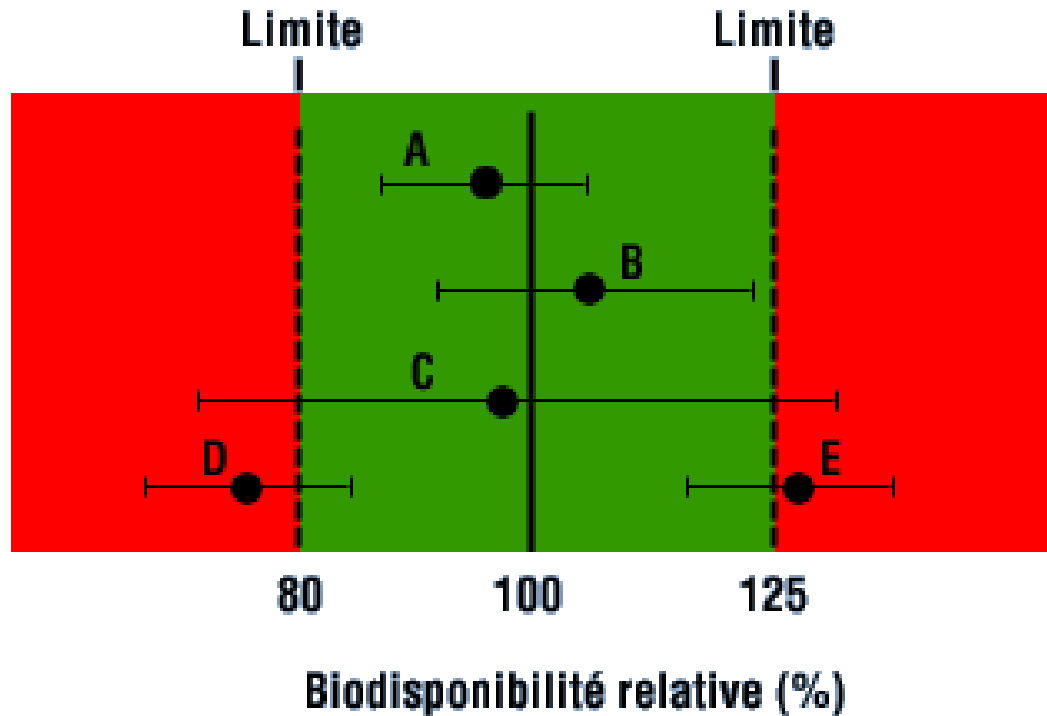
24-48 Freiwillige

Mittelwert \pm Vertrauensintervall 90%

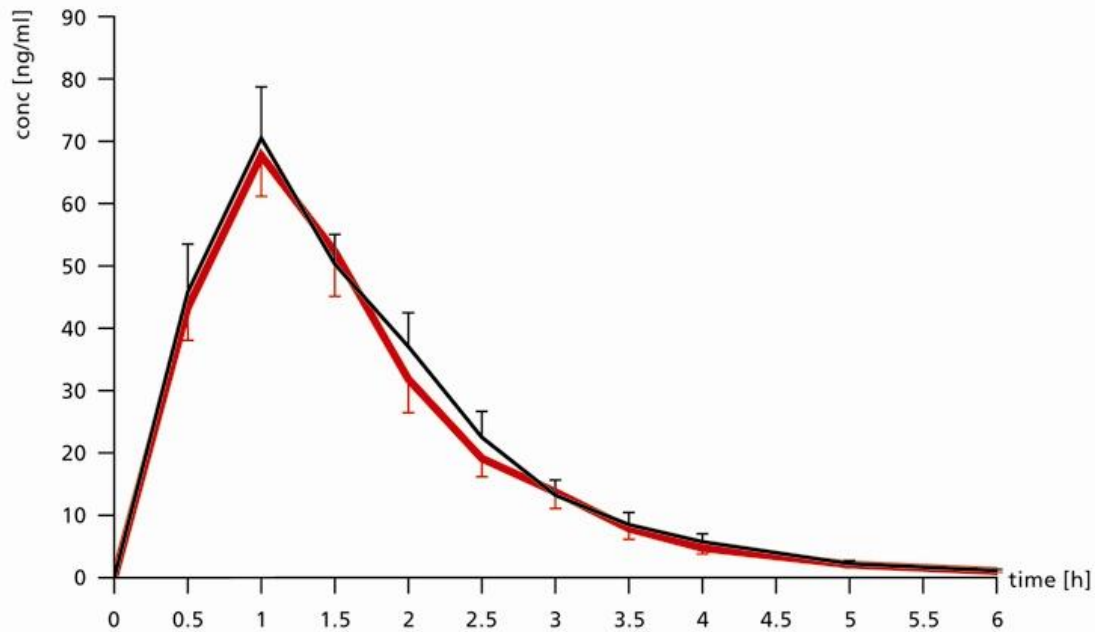
AUC und c_{\max} (t_{\max})

Limiten : 80-125%

Statistik : Vertrauensintervall

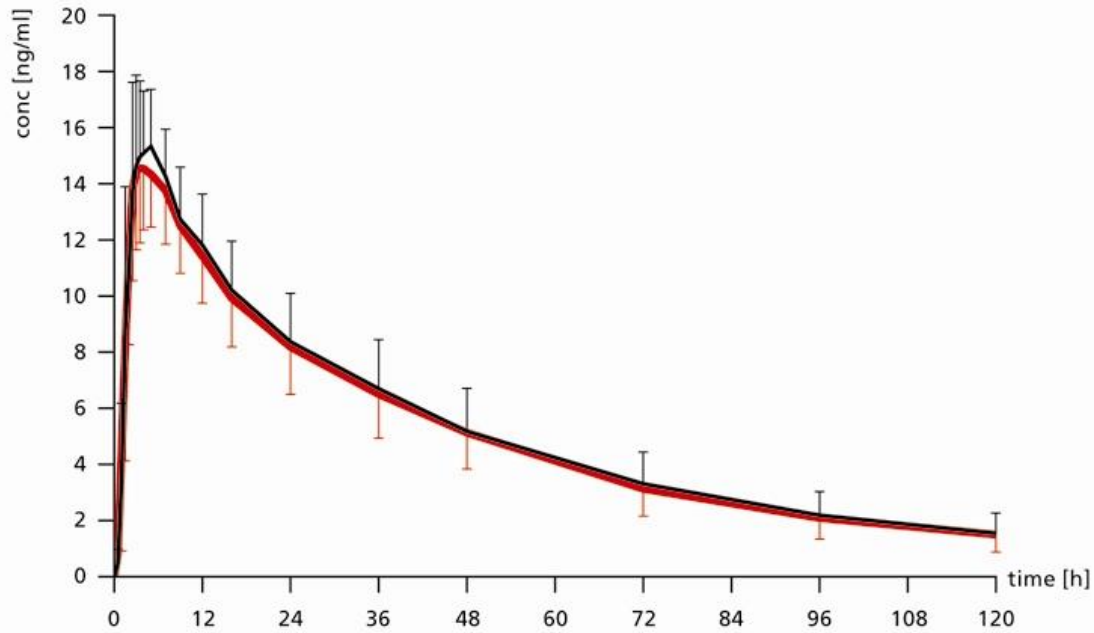


Balant L. & Mayer J., Le cube pharmacocinétique, ASTRAL



— Referenzprodukt
— Enatec® 10 Tabletten / Enalapril

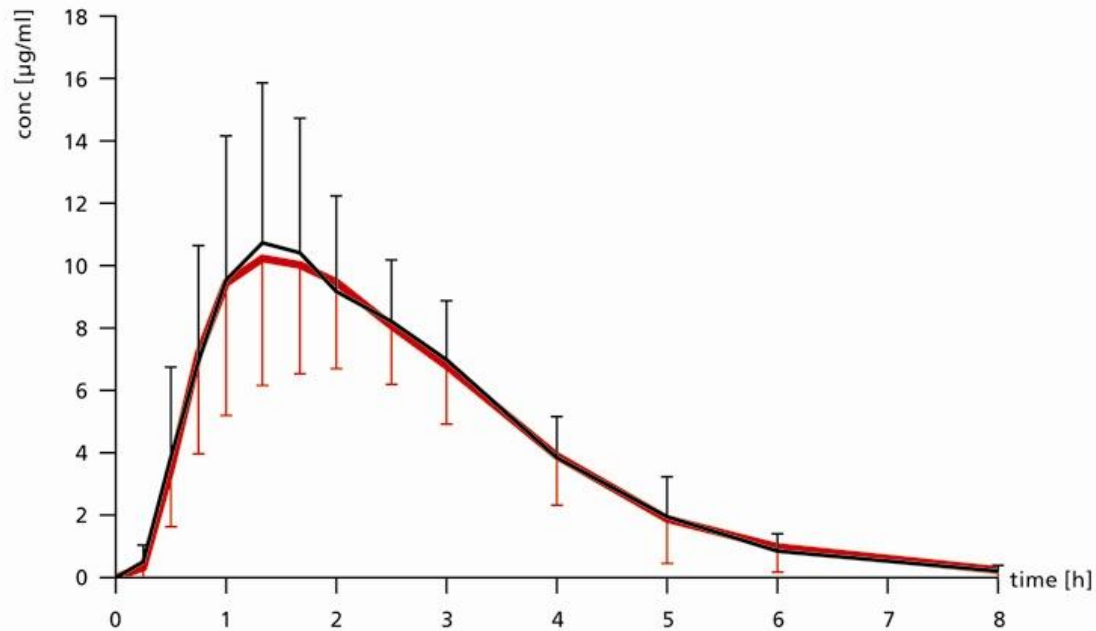
Diese Studie wurde von der Swissmedic im Rahmen der Zulassung begutachtet.



— Referenzprodukt
— Citalopram-Mepha® Lactab® / Citalopram

Diese Studie wurde von der Swissmedic im Rahmen der Zulassung begutachtet.

Amoxicillin / Clavulansäure



■ Referenzprodukt
■ Co-Amoxi-Mepha® 1000 Lactab® / Amoxicillin

Diese Studie wurde von der Swissmedic im Rahmen der Zulassung begutachtet.

z.T. tatsächlich IDENTISCH

Aziclav = Augmentin

(Spirig)

(Glaxo SmithKline)

Tramadol-Mepha = Tramal

(Mepha)

(Grünenthal)

„Office of generic drugs“ :

2 Studien, um die Unterschiede zwischen Generika und Originalen zu beurteilen

Survey 1985 – 1986 ; meta-analyse über 224 Bioäquivalenzstudien :
durchschnittl. Differenz der AUC : 3.5%

Nightingale SL. et al.; JAMA 1987 Sep 4;258(9):1200-4

Survey 1997 : meta-analyse über 194 Bioäquivalenzstudien :
durchschnittl. Differenz der AUC : 2.84 – 3.25%
durchschnittl. Abweichung Cmax : 4.19%

Henney JE; JAMA 1999 Dec 1;282(21):1995

Einfluss der galenischen Form

Wenn zwischen zwei galenischen Formen (z.B. Kapseln und Tabletten) die Bioäquivalenz gezeigt wurde spielt der Unterschied in der galenischen Form keine Rolle mehr.

Relevant ist hier einzig der „Einnahmekonfort“ für den Patienten.

Hilfsstoffe können die Kinetik beeinflussen;
Aus diesem Grund werden Bioäquivalenzstudien gemacht !

Hilfsstoffe können zu unterschiedlichen individuellen Reaktionen führen (z.B. Allergien);
dies kann jedoch kein Selektionskriterium sein (kaum voraussehbar; interindividuelle Unterschiede)

Name und Verpackung

Es ist darauf zu achten sog. „Look-alikes“ und „Sound-alikes“ zu vermeiden :

z.B. Flunizol® (Fluconazol)
Flusol® (Fluoxetine)
Fursol® (Furosemid)

Z.B. Prava Med; Pravastatin; Prava



■ Limiten bei der generischen Substitution

Medikamente mit enger therapeutischer Breite

Gewisse galenische Formen

Unverträglichkeiten

„Gewohnheitsänderung“ v.a. bei psychiatrischen Patienten

Service der Lieferfirma, Auskünfte, Unterlagen etc.

Medikamentengruppen bei denen eine generische Substitution heikel ist

Tab. 1: Arzneimittelgruppen, bei denen eine Substitution kritisch sein kann

Antiarrhythmika	Herzwirksame Glykoside
Antiasthmatika	Hormonale Kontrazeptiva
Antidementiva	Immunsuppressiva
Antidepressiva	Interferone
Antidiabetika	Neuroleptika
Antiepileptika	Opioid-Analgetika
Antikoagulantien	Thrombozytenfunktionshemmer
Antiparkinsonmittel	Zytostatika

Quelle : Gute Substitutionspraxis
Deutsche pharmazeutische Gesellschaft e.V. 2002

Beschriebene Substitutionsprobleme

Diazepam	Biopharm Drug Disp, 10:597-605, 1989	-> Guideline 1983
Diltiazem	Eur J Clin Pharmacol, 39: 189-190, 1990	-> Indisches Produkt
Estrogene	Contraception, 62: 285-288, 2000	-> Revue, theoretische Basis
Paroxetin	Ned Tijdschr Geneesk, 146, 811-812, 2002	-> 2 Patienten
Procainamid	Am J Cardiology, 63 1532-1533 1991	-> 1 Patient
Warfarin	Ann Pharmacother, 35:183-187, 2001	-> 2 Familien
	Arch Intern Med, 148:806-808, 1988	-> retrospektive Analyse

-> wenig Evidenz

Untersuchung in 40 Arztpraxen (Allg. und Internisten)

Total Patientenpool von 350'168 Patienten

Davon 2285 Patienten mit Antiepileptika

- Phenytoin
- Carbamazepin
- Valproinsäure

Ziel der Studie : Untersuchung der epileptischen Anfälle und der unerwünschten Wirkungen nach dem Switch auf ein Generikum

Methode : Befragung mittels Fragebogen an Patienten, die ihre Therapie während mindestens 2 Jahren erhalten hatten.

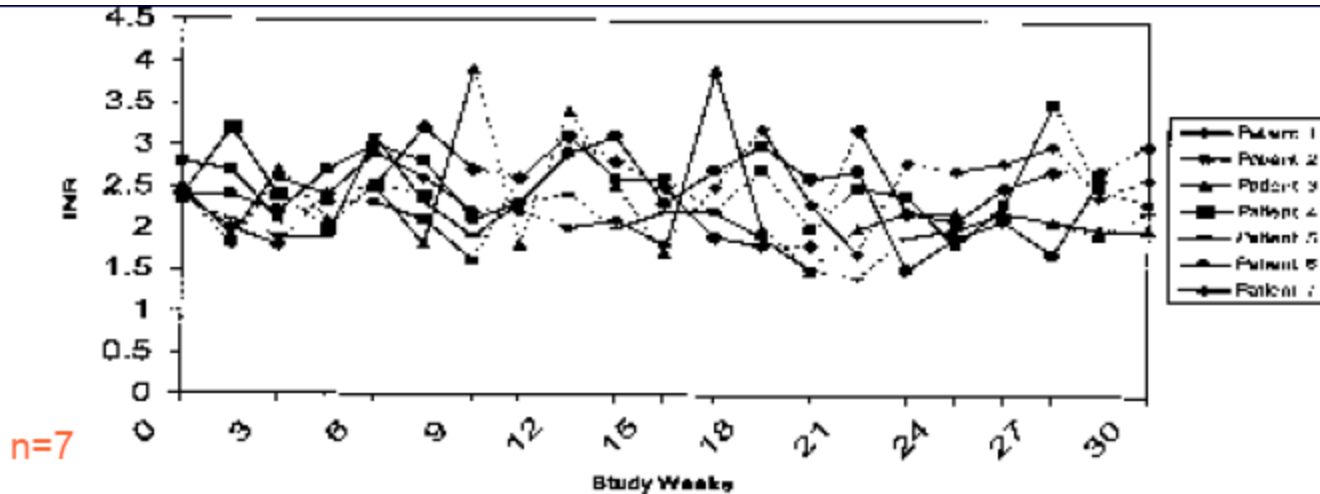
2285 Patienten wurden interviewt

1333 Fragebogen wurden zurückgeschickt

258 Patienten (18.7%) hatten einen Switch

- 70.5% ohne jegliche Probleme
- 10.8% mit überprüfbaren Problemen (Anfälle, typische UAW)
- 9.9% hatten nicht überprüfbare Probleme (andere UAW, Comorbiditäten etc.)
- 8.8% hatten Probleme, jedoch war der follow-up nicht vollständig

Orale Antikoagulantien



ausgezogene Linie : Coumadin®

gestrichelte Linie : Warfarin-Generikum

Kein Unterschied

Therapie nach INR; Dosisanpassung aufgrund des Wertes

Enge therapeutische Breite

Beginn der Therapie mit einem Generikum :
KEIN Problem

Substitution des Originals mit einem Generikum :

- theoretisch kein Problem (Bioäquivalenz)
- in der Praxis sollte man den Patienten bei der Umstellung enger überwachen.

Tab. 2: Darreichungsformen, bei denen eine Substitution kritisch sein kann

Retardarzneimittel (auch flüssige)
magensaftresistent überzogene Formen
Transdermale Therapeutische Systeme
rektal oder vaginal angewendete Arzneiformen
pulmonal oder intranasal angewendete systemische Arzneimittel
Dosieraerosole
intramuskuläre Applikationsformen
Implantate
topisch applizierte, lokal wirksame Arzneiformen

Quelle : Gute Substitutionspraxis
Deutsche pharmazeutische Gesellschaft e.V. 2002

Mythen zum vergessen

„ Generika sind weniger effizient“

„ Generika sind weniger sicher“

„ Generika brauchen länger bis sie wirken“

„ Generikahersteller unterstehen nicht den gleichen Qualitätsnormen wie Originalhersteller“

Generikahersteller werden nach den gleichen Kriterien durch die Behörden inspiziert wie die Originalhersteller

Ein Generikum kann schlechter, gleich gut oder besser sein bezüglich :

- Preis
- Einnahmekomfort (Volumen, Geschmack, Form)
- Beschriftung und Verpackung

Preis ist nicht gleich Kosten

Der Preis ist eine künstliche Grösse

Die aktuelle Politik :

- Senkung der Preise der „alten“ Medikamente
- Etablierung einer Konkurrenzsituation mit den Generika

Beispiel Rocephin Amp (Roche)

Umsatz 2002 ca. 7 Mio Franken (Schweizweit)

Preis Januar 2002 : 42.-

Markteintritt Generikum (Novartis)

10.1.2003	42.- (O)	25.40 (G)
14.1.2003	27.60 (O)	21.- (G)
30.3.2003	21.- (O)	18.- (G)
5.5.2003	16.60 (O)	14.- (G)
30.6.2003	14.- (O)	10.- (G)
30.9.2003	10.- (O)	10.- (G)

Preiszerfall CH um 75%; d.h. ca. 5 Mio Franken

Verbrauch fmi (damals) : ca. 1000 Stk pro Jahr

Die gute Verordnungspraxis

Wenn kein Medikament notwendig ist, ist auch ein Generikum zu teuer !

Wenn ein Medikament nicht mehr up-to-date ist, so sind es auch deren Generika nicht mehr

Um richtig zum richtigen Preis zu verschreiben, müssen die Verordner vor allem über eine eingeschränkte, aktualisierte Arzneimittelliste mit Medikamenten verfügen, von denen sie den Nutzen, die Risiken und den Umgang genau kennen.

- Das Präparat stellt die notwendige Dokumentation zur Verfügung (z.B. GSASA-Fragebogen)
- Das Präparat verfügt über alle Formen, die die Anwendung des Wirkstoffs im Spital erfordert.
- Das Präparat ist für alle erforderlichen Indikationen wie das Original registriert.
- Das Präparat ist in allen erforderlichen Formen wo notwendig kassenzulässig
- Verpackung und Beschriftung des Primär- und Sekundärbehältnisses sind mindestens so gut wie beim Original
- Vergleich auf Basis offizieller Preise

Generika-Politik spitäler fmi ag

Mit Generika/Original eingestellte Patienten werden nach Möglichkeit im folgenden therapeutischen Gruppen nicht umgestellt (gleiches Generikum !) :
Antiepileptica, Antiarrhythmika, Neuroleptica,
Antidepressiva, Immunmodulatoren

Alle anderen Medikamente werden zuerst mit dem Sortiment des Hauses abgestimmt.

Generika-Politik spitäler fmi ag

Sollte in der Arzneimittelliste kein entsprechendes Präparat vorhanden sein (gleicher Wirkstoff, gleiche Dosierung, gleiche Form) und ist die verlangte Medikation weiterhin erforderlich, so wird das bisher verordnete Generikum bestellt (nach den Bestimmungen für die Bestellung von Medikamenten, welche nicht in der Liste verzeichnet sind).

Auf der Austrittsverordnung nicht die "Marke" sondern nur der Wirkstoff (DCI-Name) anzugeben.

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, ihre Medikamente immer am gleichen Ort zu beziehen (Arzt, Apotheke), um Mehrfachmedikationen zu vermeiden

Liste der
Präparate – Wirkstoffe, Wirkstoffe – Präparate;
Inkl. Generika-Liste
Regeln für die Verordnung gegen aussen siehe Seite 26
© spitalapotheke spitäler fmi ag

Liste der
ertragsrelevanten Komplikationen und
Kombiditäten (KK und schwere KK)
Ab Seite 27
© codierteam spitäler fmi ag

Zusatzverzeichnis zur Arzneimittelliste
der spitäler fmi ag

Version 5 vom 4.01.2007; ersetzt Version 4 vom 19.9.2006

Verbindungen der Apotheke:

- Home  [Suche in der aktuellen Arzneimittelliste der spitäler fmi ag \(Fachinformation, Patienteninformation, Zubereitungsrichtlinien, Mörserbarkeit von Tabletten, Dosisberechnung bei Niereninsuffizienz;\)](#)
- Allgemeines  [Arzneimittelkompendium der Schweiz](#)
- Infocenter  [Übersetzer Wirkstoff-Original-Generikum in die Arzneimittelliste der spitäler fmi ag](#)
- Medikamentenliste  [Pharmavista \(inkl. Interaktionsdatenbank mit CH-Medikamenten: Suche nach Namen und Wirkstoffen\)](#)
- Telefonbuch  [Spezialitätenliste des Bundesamtes für Gesundheit \(zur Abrechnung via Grundversicherung zugelassene Medikamente und Limitationen\)](#)
- Restaurant's  [Verfalldatenabfrage](#)
- Anwendungen  [Abfrage gelieferte Medikamente ausserhalb AML fmi der letzten 2 Monate](#)
- Aus- & Weiterbildung  [Zur Seite der Apotheke](#)

[Online-Bestellung : Apotheke/Zentrallager fmi; Steri Interlaken, Büromaterial Interlaken \(aktives System\)](#)

[Online-Bestellung : Apotheke/Zentrallager fmi; Steri Interlaken, Büromaterial Interlaken \(Testsystem\)](#)

[Anleitung für die Online-Bestellung](#)

Der Einsatz von Generika zu Beginn einer Therapie ist unproblematisch; es gibt kaum einen Grund nicht ein günstiges Präparat einzusetzen.

Generika sind mit dem Original austauschbar; jedoch müssen die Patienten bei der Umstellung v.a. bei Medikamenten mit enger therapeutischer Breite begleitet werden.

Generika helfen mit, eine Konkurrenzsituation d.h. „Marktverhältnisse“ herzustellen.

Besondere Beachtung muss den Namen geschenkt werden, dies gilt insbesondere für die Schnittstelle Spital – Nicht-Spital
(Mehrfachmedikation etc.)

Kosten = Preis * Menge; d.h. nicht nur der Faktor Preis ist relevant, sondern auch die Menge; Die Verbrauchssteuerung ist das effizientere Instrument zur Kostenkontrolle, jedoch sehr aufwändig.