

# GENERIKA – WAS MAN DAZU WISSEN SOLLTE

## *4. Symposium für Transplantierte 2007*

**Dr. M. Haschke**  
**Klinische Pharmakologie und Toxikologie**  
**Universitätsspital Basel**

# GENERIKA – WAS MAN DAZU WISSEN SOLLTE

## *Disclaimer*

*Die folgenden Ausführungen reflektieren wenn nicht ausdrücklich anders referenziert die persönlichen Ansichten des Referenten und können von den offiziellen Positionen des Universitätsspitals Basel oder denjenigen von Pharmafirmen abweichen*

# Inhalt

- **Definition Generikum**
- **Bioäquivalenz ↔ therapeutische Äquivalenz**
- **Unterschiede zu Originalpräparaten**
- **Bioequivalenzkriterien für Generika**
- **Mögliche Sicherheitsprobleme von Generika**
- **Verwechslungsgefahr**
- **Kosten im Gesundheitswesen und Generika**
- **Schlussfolgerungen**

# Definition von Generika

„**Imitation** von bei **Swissmedic** registrierten Originalpräparaten“

- gleicher Wirkstoff
- gleiche Darreichungsform
- gleicher Applikationsweg
- gleiche Dosierung
- gleiche Indikationen
- ***Austauschbar mit OP***  
***(Bioequivalent)***



# Originalpräparate und Generika

- Originalpräparate enthalten **neu entwickelte** Wirkstoffe
- Die Synthese eines Wirkstoffes kann **während 20 Jahren** geschützt werden
- Generika müssen mit dem Originalpräparat (OP) **austauschbar** sein
- **Patentfreie** Arzneimittel
- Generika müssen **billiger als das Originalpräparat** sein, um in die Spezialitäten- und somit in die Generikalistie aufgenommen zu werden

# Therapeutische Äquivalenz / Bioequivalenz

(nach BAG, SL 1.7.2004)

- **Therapeutische Äquivalenz:** identisches Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofil zweier Präparate.
- Da Nachweis der therapeutischen Äquivalenz sehr grossen, Aufwand in Form von klinischen Studien darstellt, wird er in der Regel indirekt durch den Nachweis der Bioäquivalenz geführt
- **Bioäquivalenz:** deckungsgleich verlaufende Plasmaspiegel-Kurven zweier Präparate

# Therapeutische Äquivalenz / Bioequivalenz

## THEORIE

Serumkonzentrationsprofil  
„identisch“



Therapeutische  
Wirksamkeit  
„identisch“

## REALITÄT ← Dosis

Applikationsort



Serumkonzentration



Konzentration Wirkort(e)



Pharmakologischer Effekt



Therapeutische Wirkung

# Mögliche Unterschiede zu Originalpräparat

- **Hilfsstoffe** müssen nicht identisch sein
  - Unerwünschte Wirkungen möglich
  - Interaktionen mit anderen Medikamenten möglich
- **Kleine Unterschiede beim Wirkstoff** toleriert
  - Unterschiedliche Salze (ist aber umstritten)
  - zB Amlodipin-besilat (Norvasc<sup>®</sup>) und Amlodipin-mesilat (Amlodipin Mepha<sup>®</sup>)
- „Nur“ bei **Gesunden** auf **Bioäquivalenz** geprüft
  - Mögliche Unterschiede könnten sich bei Patienten manifestieren

# Bioäquivalenz-Kriterien für Generika

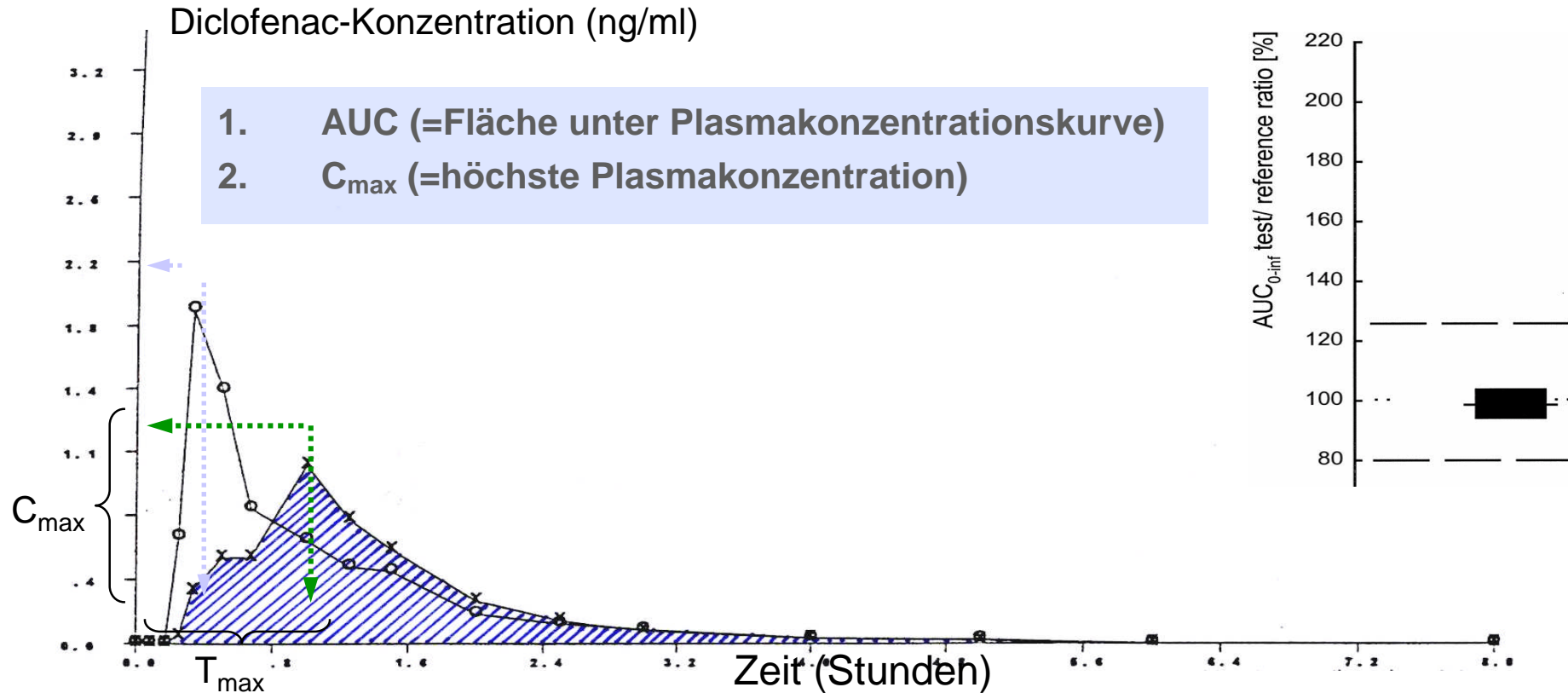
## Verlangt:

- Eine Studie
- Vergleich bei Einmal-dosierung
- Gesunde Probanden
- Verkaufsbatch der Test-substanz
- Mittelwerte und 90% CI der Pharmacokinetischen Parameter im Bereich 0.8 – 1.25

## Normalerweise nicht verlangt:

- **Mehrfachdosierung**, randomisiertes crossover Studiendesign
- Wirksamkeits-/Sicherheits-Studien bei **Patienten**
- Prüfung unter **reellen klinischen** Umständen
- **Individuelle** Resultate/Daten
- **formulierungsabhängige** Interaktion mit anderen Arzneimitteln und/oder Nahrung

# Anforderungen für Bioäquivalenz

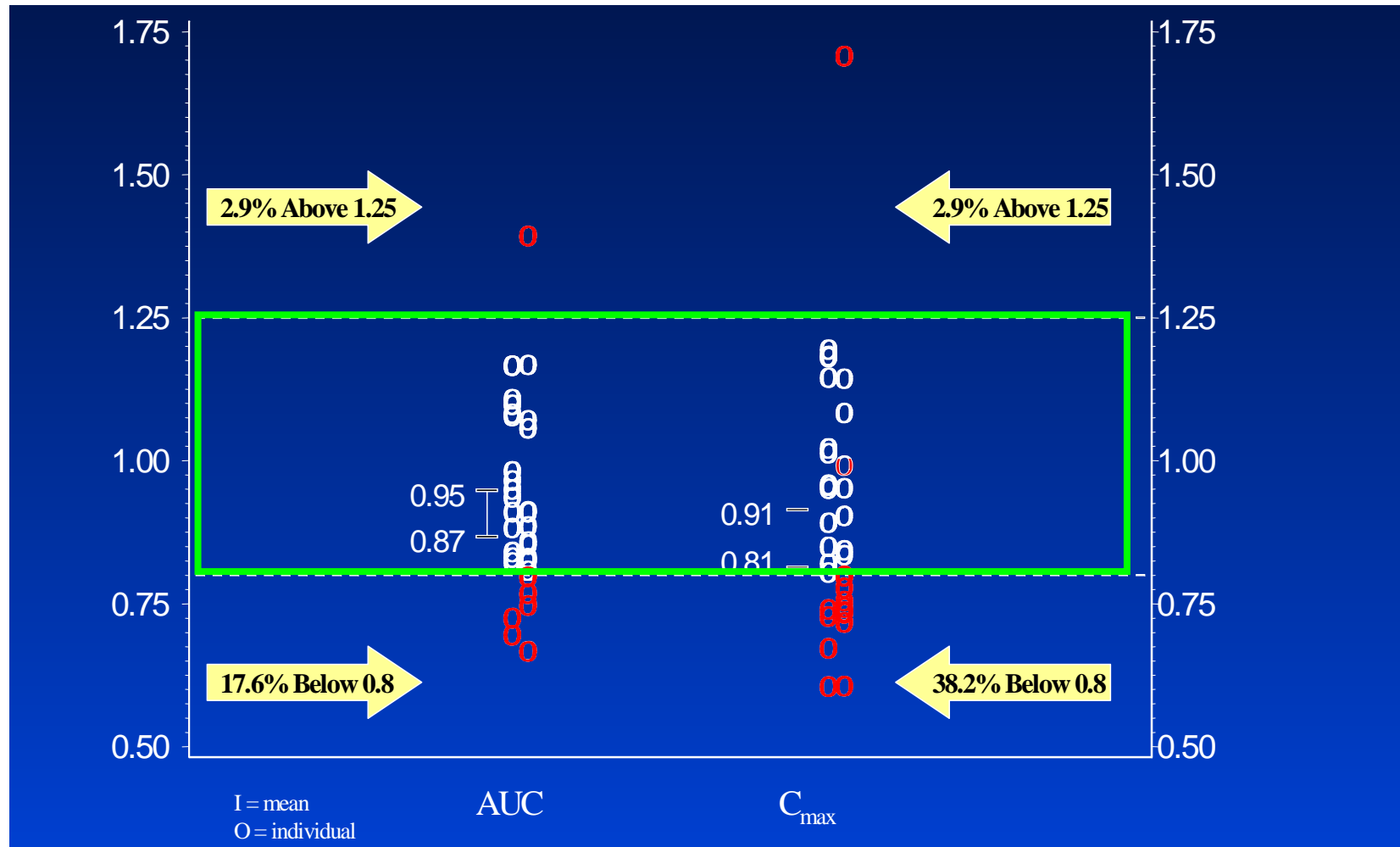


## Bioequivalenz-Definition (FDA):

Quotient Nachahmer / Original (für AUC /  $C_{max}$ ) :

90% CI muss im Intervall [0.80 – 1.25] liegen

# Mittelwert und CI reflektieren individuelle Bioäquivalenz-Daten nur bedingt



# Mögliche Sicherheitsprobleme von Generika

- Einmaldosen reflektieren nicht multiple Dosen
- Sind Daten in gesunden Probanden **prädiktiv** für Patienten?
- Grenzen zu weit für Arzneistoffe mit engem therapeutischem Bereich (= „**Critical dose drugs**“ )
- Kinetik bei gesunden Probanden sagt nicht alles aus über Kinetik bei Patienten/speziellen Populationen

# Austauschbarkeit von Generika

|                 | Bioverfügbarkeit (%) | mittlere Ratio zur Referenz (90% CI) | mittlere Ratio (90% CI) : Drug B / Drug A |
|-----------------|----------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------|
| Drug A          | 85                   | 0.85 (0.8-1.2)                       | -                                         |
| <b>Referenz</b> | <b>100</b>           | -                                    | -                                         |
| Drug B          | 120                  | 1.2 (1.15-1.25)                      | 1.41 (1.36-1.46)                          |

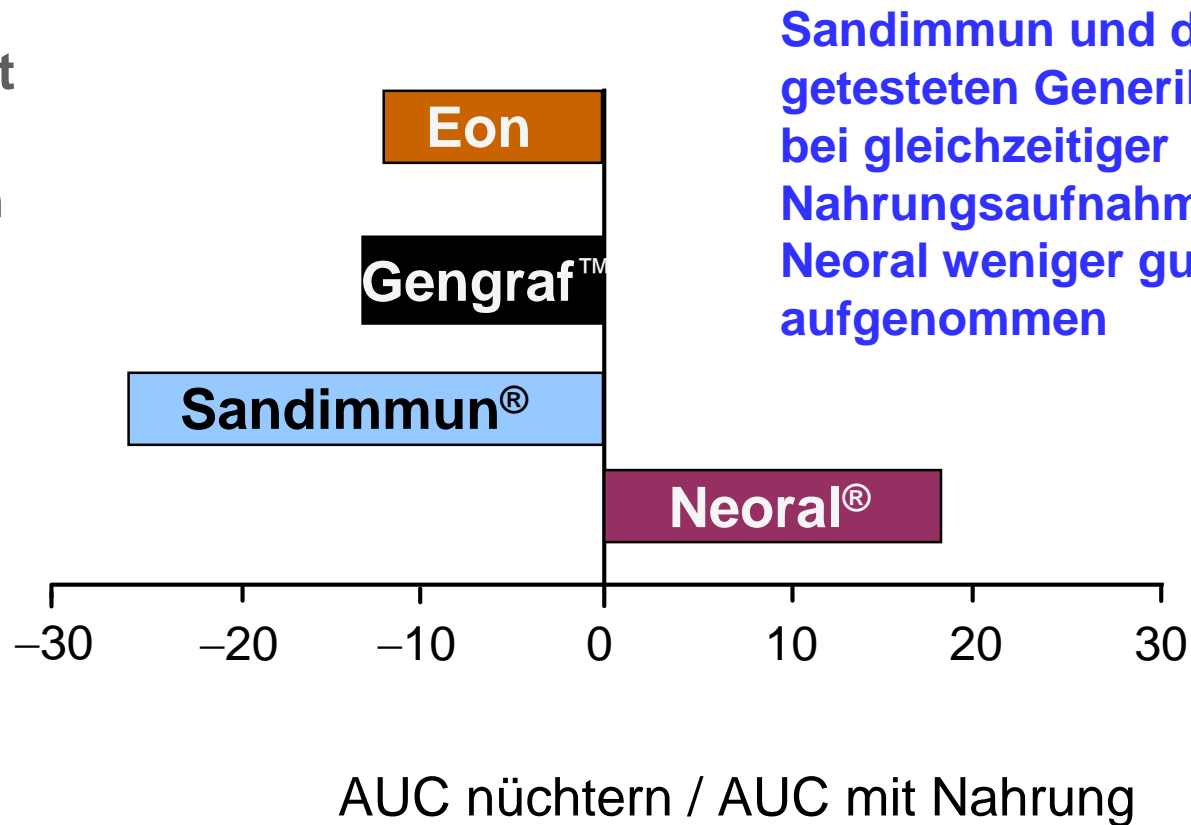
besonderes Risiko bei „*Critical dose drugs*“

***Austauschbarkeit gilt nur gegen Originalpräparat, nicht aber zwischen verschiedenen Generika !***

**Beispiele:** Immunsuppressiva, Antiepileptika, orale Antikoagulantien, Aminoglykosid-Antibiotika usw.

# Einfluss von Nahrung auf Bioäquivalenz Beispiel Cyclosporin Generika

Studien mit  
gesunden  
Probanden



# Löslichkeitsunterschiede zwischen Originalpräparat und Generikum



Cyclosporin in  
Wasser

Sandimmun

Sandimmun  
Neoral

Generikum  
von  
Sandimmun  
Neoral

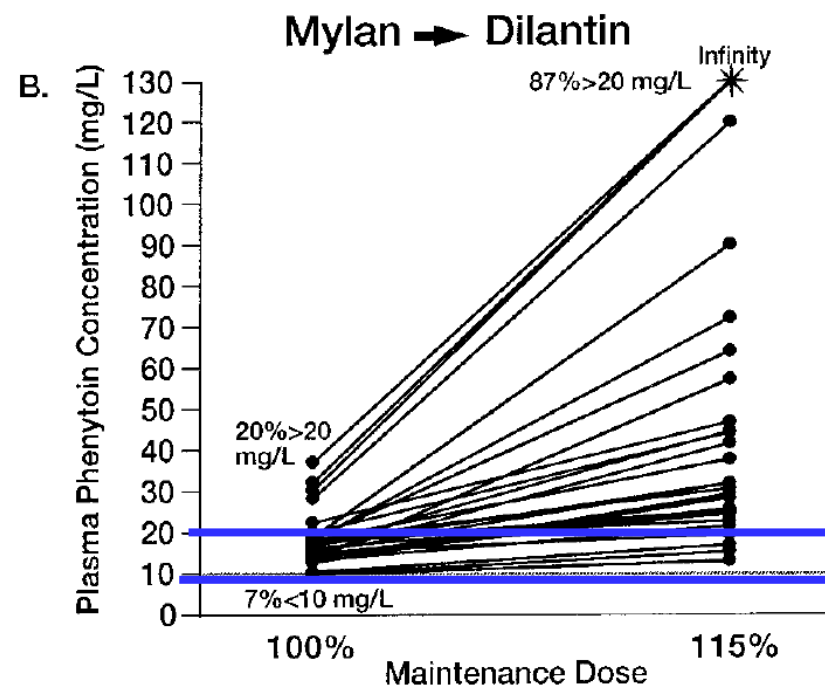
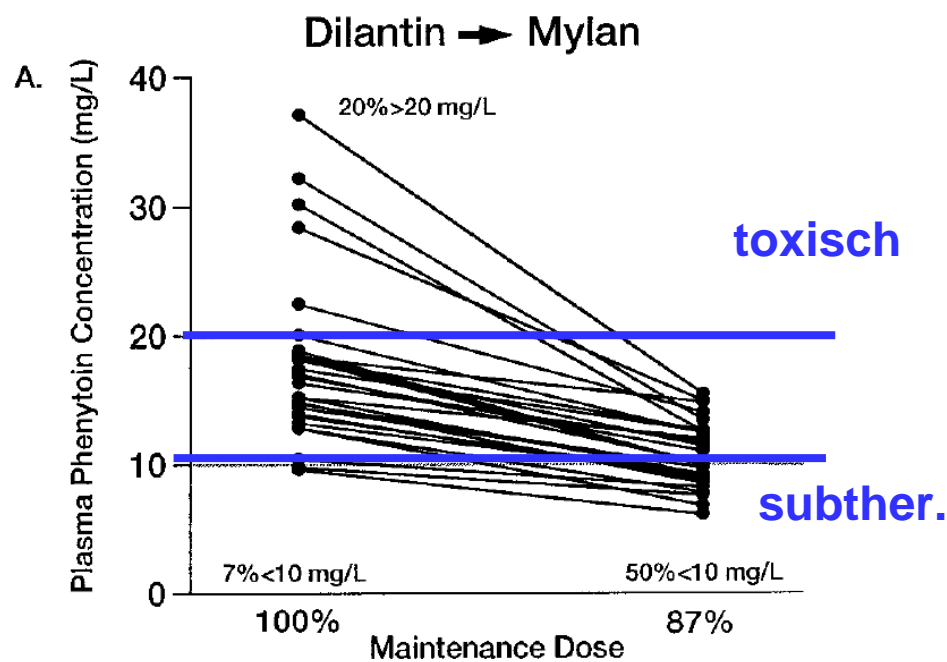
# Einfluss von Nahrung auf Bioäquivalenz

## Beispiel Antiepileptikum Phenytoin

unter Nüchternbedingungen:

Dilantin (OP) und Mylan (Generikum) bioäquivalent

Die Aufnahme des Phenytoin-Generikums Mylan **sinkt**, wenn es mit **fettreicher Nahrung** eingenommen wird



# Therapeutische Äquivalenz von generischen Antiepileptika

Complications attributable to a switch from a:

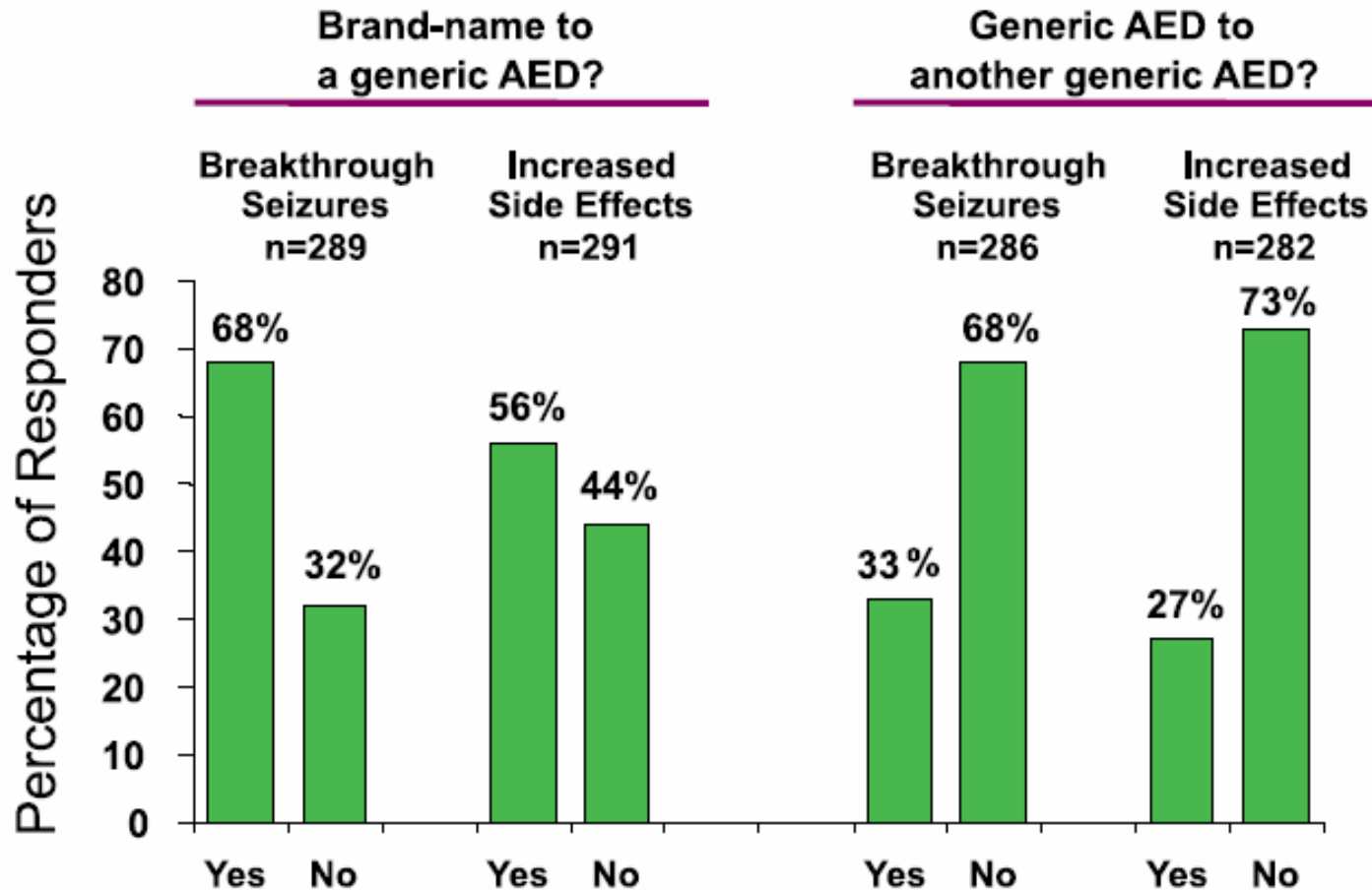
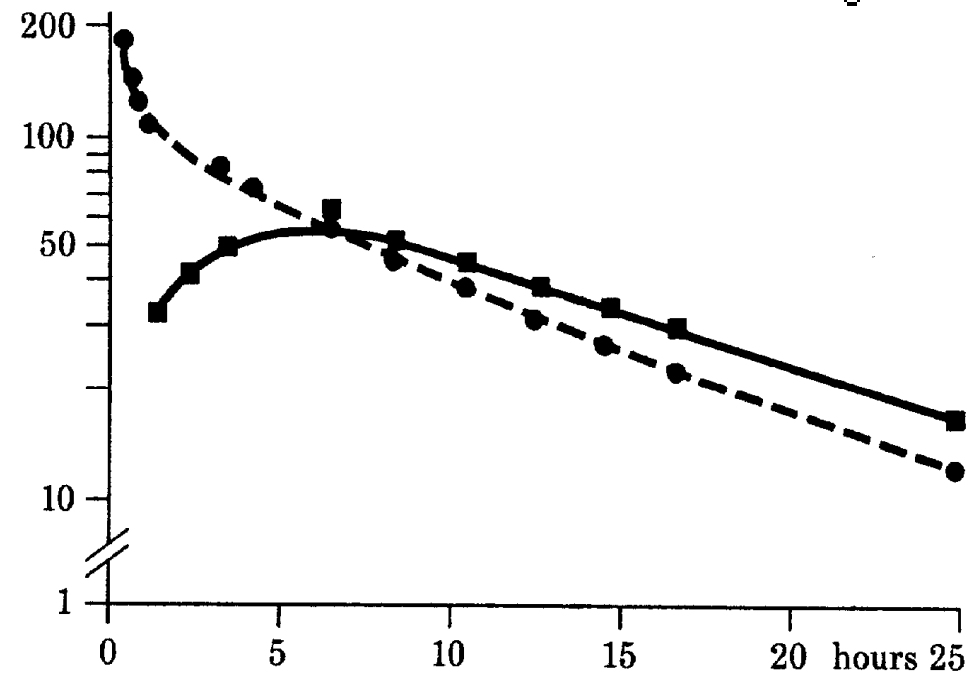
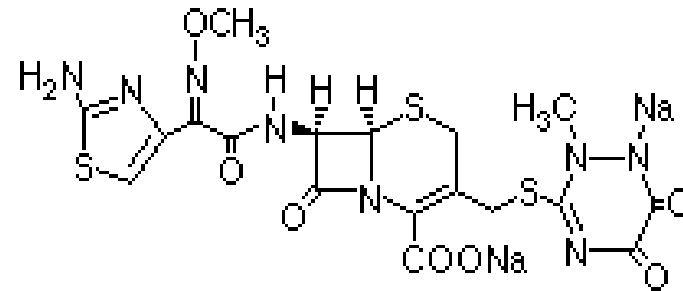


Fig. 2. Complications arising from a switch to a generic AED.

# Rocephin und Generika

## Pharmazeutische Qualität



● - - ● Serum concentrations  
 ■ - - ■ Concentrations in the interstitial fluid (skin blister model)

# Rocephin und Generika

## Pharmazeutische Qualität

34 Generika mit Originalpräparat verglichen:

- **Klarheit:** 30/34 Generika ausserhalb GW
- **Gehalt:** 3/34 Generika ausserhalb GW
- **Abbauprodukte:** 33/34 Generika ausserhalb GW
- **Bakterielle Kontamination:** 4 Produkte mit zuviel **Endotoxinen**

*Nur das Originalpräparat erfüllte alle Punkte, alle Generika waren bei  $\geq 2$  Punkten ausserhalb des GW*

# Ausgewählte Generika auf CH Markt

| Handelsname    | Generic-Name | Handelsname | Generic-Name | Handelsname  | Generic-Name |
|----------------|--------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| Dolo-Dismenol  |              | Ibusifar    |              | Nurofen      |              |
| Fortenac       |              | Spedifen    |              | Bonidon      |              |
| Optifen        |              | Voluven     |              | Ecofenac     |              |
| Athrofen       |              | Olfen       |              | Primofenac   |              |
| Diclo-basan    |              | Dolocyl     |              | Artofen      |              |
| Diprolen       |              | Democyl     |              | Nycopren     |              |
| Irfen          |              | Inflamac    |              | Flector      |              |
| Indo-Mepha     |              | Ecoprofen   |              | Dismenol     |              |
| Vifenac        |              | Deflamat    |              | Indocid      |              |
| Panax          |              | Artofen     |              | Dos-Spedifen |              |
| Xanax          |              | Grefen      |              | Aleve        |              |
| Naprosyn       |              | Elmetacin   |              | Grofenac     |              |
| Apranax        |              | Ibufen      |              | Helvecin     |              |
| Diclo-Cophar   |              | Iprogel     |              | Algifor      |              |
| Naproxen-Mepha |              | Indophtal   |              | Agofenac     |              |
| Diclosifar     |              | Iproben     |              | Rheufenac    |              |
| Isosifar       |              | Dolgit      |              | Diclac       |              |

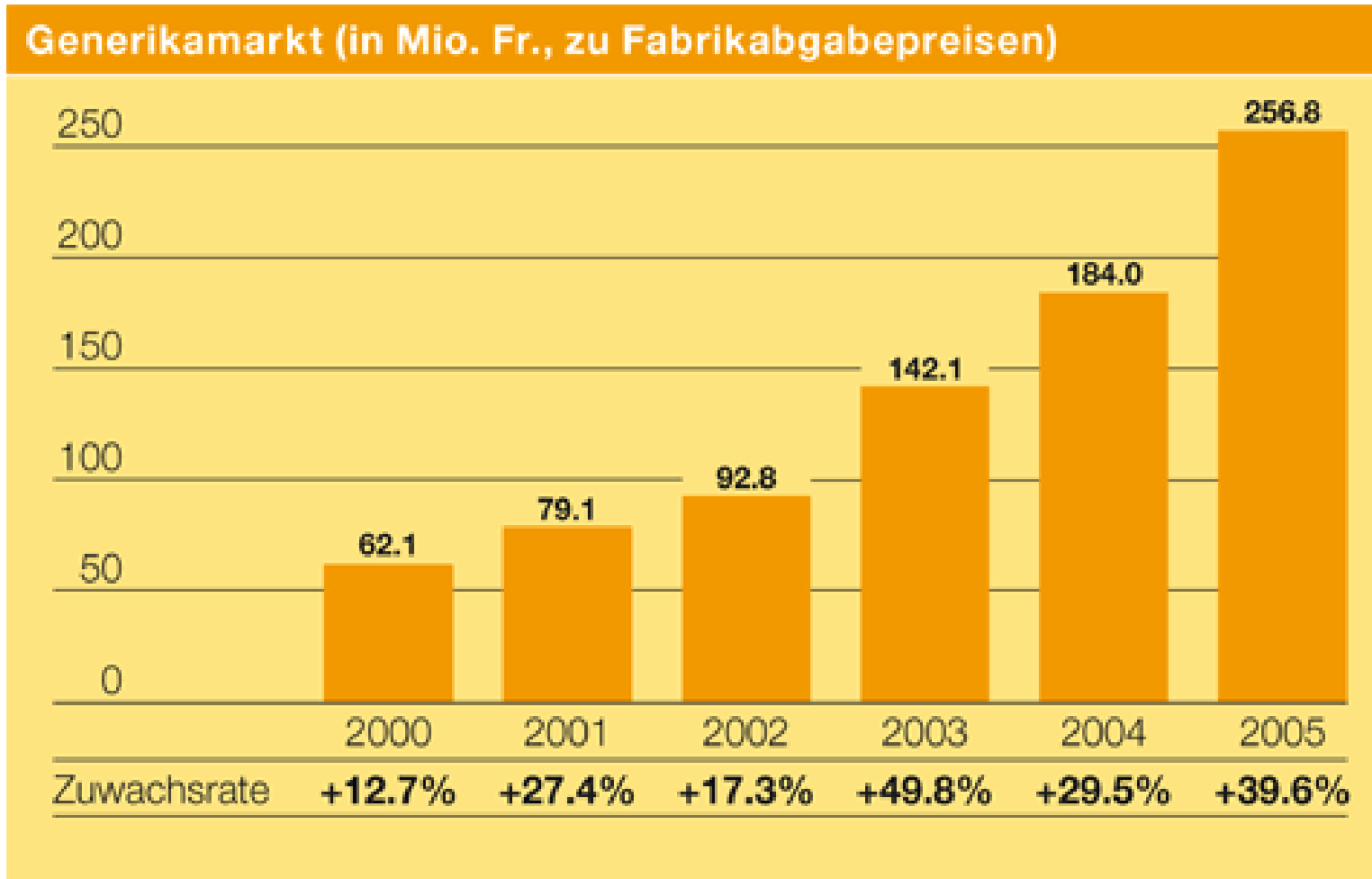
# Ausgewählte Generika auf CH Markt

Handelsname    Generic-Name    Handelsname    Generic-Name    Handelsname    Generic-Name

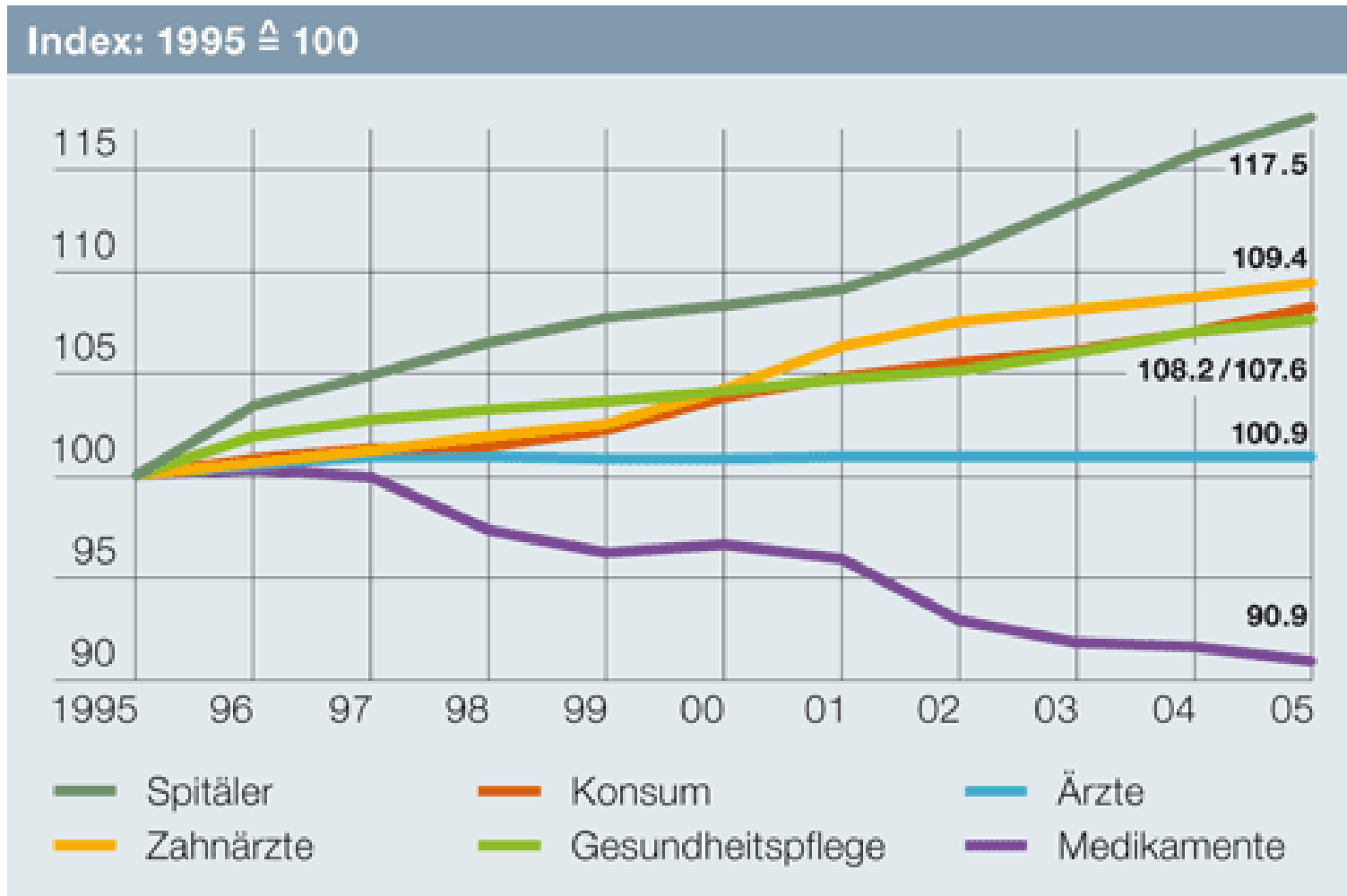
**VERWECHSLUNGSGEFAHR !**

|                |              |           |                 |              |             |
|----------------|--------------|-----------|-----------------|--------------|-------------|
| Dolocyl        | Ibuprofen    | Volvon    | Hydroxyethylst. | Ecolenac     | Diclofenac  |
| Fort           |              |           |                 |              | in          |
| Optiren        | Ibuprofen    |           |                 |              |             |
| Athrofen       | Diclofenac   | Olfen     | Diclofenac      | Primofenac   | Diclofenac  |
| Diclo-basan    | Diclofenac   | Dolocyl   | Ibuprofen       | Artofen      | Diclofenac  |
| Diprolen       | Betamethason | Democyl   | Paracetamol     | Nycopren     | Naproxen    |
| Irfen          | Ibuprofen    | Inflamac  | Indometacin     | Flector      | Diclofenac  |
| Indo-Mepha     | Indometacin  | Ecoprofen | Ibuprofen       | Dismenol     | Ibuprofen   |
| Vifenac        | Diclofenac   | Deflamat  | Diclofenac      | Indocid      | Indometacin |
| Panax          | Ibuprofen    | Artofen   | Ibuprofen       | Dos-Spedifen | Ibuprofen   |
| Xanax          | Alprazolam   | Grefen    | Ibuprofen       | Aleve        | Naproxen    |
| Naprosyn       | Naproxen     | Elmetacin | Indometacin     | Grofenac     | Diclofenac  |
| Apranax        | Naproxen     | Ibufen    | Ibuprofen       | Helvecin     | Indometacin |
| Diclo-Cophar   | Diclofenac   | Iprogel   | Ibuprofen       | Algifor      | Ibuprofen   |
| Naproxen-Mepha | Naproxen     | Indophtal | Indometacin     | Agofenac     | Diclofenac  |
| Diclosifar     | Diclofenac   | Iproben   | Ibuprofen       | Rheufenac    | Diclofenac  |
| Isosifar       | ISDN         | Dolgit    | Ibuprofen       | Diclac       | Diclofenac  |

# Generikamarkt Schweiz 1999 - 2005

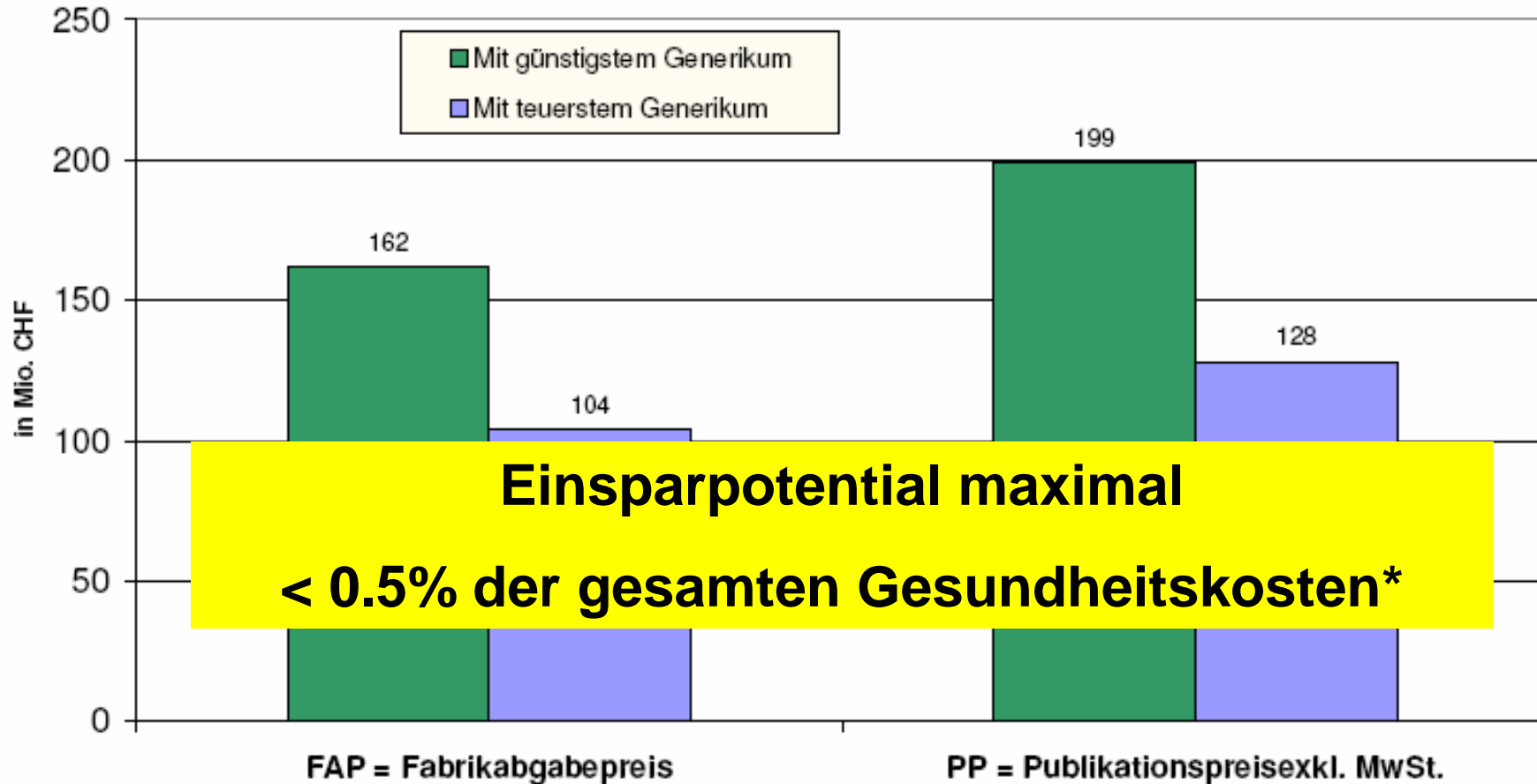


# Preisindizes Gesundheitswesen CH 1995 - 2005



# Sparpotential Generika CH 2005

Einsparpotential bei vollständiger Substitution der generikafähigen Originale



Quelle: santésuisse

Datenerhebung Oktober 2005

# Schlussfolgerungen I

- **In den meisten Fällen sind Generika so sicher wie OP**
  - Unterschiede zwischen Generika und OP können **klinisch relevant** werden
  - **Vorsicht bei Arzneistoffen mit engem therapeutischem Bereich** (z.B. Immunsuppressiva, Antiepileptika, orale Antikoagulantien)
  - Bioäquivalenz eines Generikums **nur gegen OP** geprüft
  - Für den **Wechsel zwischen Generika** liegen meist keine geprüften Daten vor, wird **für Wirkstoffe mit enger therapeutischer Breite nicht empfohlen**

# Schlussfolgerungen II

- Generikamarkt ist in **Expansion** begriffen
- **Zunehmende Akzeptanz** bei Bevölkerung /Verschreibern
- Durch Generika kann **Geld** gespart werden
  - In der Schweiz maximal ca. 200 Millionen p.a.
  - **Einsparpotential** im Verhältnis zu gesamten Gesundheitskosten aber **gering** (<0.5%)