Generikum oder Originalprodukt?[1]

Der Einsatz von Generika wird oft emotional diskutiert. Gesundheitsökonomen sehen ein grosses Sparpotential, die Hersteller der Originalpräparate kämpfen mit mehr oder weniger sachlichen Argumenten für die Erhaltung ihres Marktanteils, und die verschreibenden Ärzte und die Patienten sind verunsichert, da ihnen suggeriert wird, Generika seien minderwertig.

La discussion sur les médicaments génériques est souvent très émotionnelle. Les économistes de la santé y voient un potentiel important de baisse des coûts, les fabricants des produits originaux les combattent avec des arguments plus ou moins objectifs, dans le souci de maintenir leur présence sur le marché. Les médecins et les patients sont plongés dans le doute car il leur est suggéré que les génériques sont d'une qualité inférieure.

Bernhard Lauterburg, Markus Hug

Das Generika-Konzept

Die Entwicklung eines neuen Medikamentes ist äusserst aufwendig, weshalb der Hersteller mit seinem neuen Präparat auf dem Markt eine Zeitlang Exklusivität geniesst. Nach Ablauf der Patentfrist darf ein Generika-Hersteller mit der Wirksubstanz ein eigenes Präparat herstellen. Er muss dann entweder die klinischen Studien wiederholen, was nicht nur ethisch problematisch sein kann, sondern so teuer zu stehen kommt, dass er gegenüber dem Originalpräparat kaum einen wesentlichen Wettbewerbsvorteil erzielen wird, oder aber belegen, dass sein Nachahmerpräparat zu vergleichbaren Plasmakonzentrationen führt wie das Originalpräparat.

Definitionen des BAG zu Generika
Generika: Als Generika gelten Arzneimittel, die sich bezüglich ihres Wirkstoffes, ihrer Darreichungsform und ihrer Dosierung an ein bei der schweizerischen Prüfstelle registriertes Originalpräparat anlehnen. Sie sind mit den Originalpräparaten austauschbar.
Therapeutische Äquivalenz: Unter therapeutischer Äquivalenz versteht man ein innerhalb gewisser Grenzen identisches Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofil zweier Präparate. Nachdem der Nachweis der therapeutischen Äquivalenz einen sehr grossen, häufig unzumutbaren Aufwand in Form von klinischen Studien darstellt, wird er in der Regel indirekt durch den Nachweis der Bioäquivalenz geführt.
Bioäquivalenz: Unter Bioäquivalenz werden innerhalb gewisser, nach anerkannten Methoden ermittelter Grenzen deckungsgleich verlaufende Plasmaspiegel-Kurven zweier Präparate verstanden.

Bioäquivalenz und therapeutische Äquivalenz statt neue klinische Studien

Wenn von zwei Präparaten, die den identischen Wirkstoff enthalten, die Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurven den gleichen Verlauf zeigen, kann davon ausgegangen werden, dass der Ort und die Geschwindigkeit der Freisetzung des Wirkstoffes im Rahmen der zu erwartenden biologischen Streuung die gleichen sind. Die Präparate werden dann als bioäquivalent betrachtet. Unter der – vernünftigen – Prämisse, dass die Konzentration des Wirkstoffs am Wirkungsort für die pharmakologische Wirkung verantwortlich ist, kann davon ausgegangen werden, dass bei gleichem zeitlichem Verlauf des Wirkstoffs im Körper die gleiche therapeutische Wirkung wie mit dem Originalpräparat zustande kommt und somit auch therapeutische Äquivalenz gegeben ist. Der Gesetzgeber akzeptiert demzufolge, dass, wenn der Hersteller eines Nachahmerpräparates Bioäquivalenz mit dem Originalpräparat zeigen kann, auch die therapeutische Äquivalenz gegeben ist und somit keine neuen klinischen Studien durchgeführt werden müssen.

1 Bericht vom Workshop C2 an der 7. Fortbildungstagung des KHM in Luzern (30.6–1.7.2005) mit Prof. Dr. med. Bernhard Lauterburg, Institut für Klinische Pharmakologie, Universität Bern, und Dr. med. Markus Hug, Allgemeine Medizin FMH, Delémont.

90% Konfidenzintervall zwischen Original und Generikum – was bedeutet das?

Die Demonstration der Bioäquivalenz ist nun aber gar nicht so einfach. Die Pharmakokinetik einer Wirksubstanz in einer bestimmten Formulierung ist grossen intra- und interindividuellen Schwankungen unterworfen. Es ist folglich nicht zu erwarten, dass alle individuellen Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurven von zwei Präparaten in einem Kollektiv von Versuchspersonen deckungsgleich verlaufen. Die Behörden verlangen deshalb, dass das 90%-Konfidenzintervall für das Verhältnis der kritischen pharmakokinetischen Grössen, die maximale Plasmakonzentration (C_{max}), die Zeit, bis diese Konzentration erreicht ist (T_{max}) und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Generikum und Referenzpräparat zwischen 0,8 und 1,25 liegt. Ein Generikum kann also zu bis zu 20% niedrigeren und bis zu 25% höheren Plasmakonzentrationen führen als das Referenzpräparat. Dieser Bereich wurde gewählt, da die interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Parameter in der Regel mindestens ebenso gross ist und somit in einer Patientenpopulation die gleiche Wirkung erwartet werden kann. Bei kritischen Medikamenten kann es jedoch zu systematischen Abweichungen im pharmakologischen Effekt kommen (siehe unten aufgeführtes Beispiel).

In der Praxis wird so vorgegangen, dass an 12 bis 25 Probanden und Probandinnen einmal das Originalpräparat und einmal das Nachahmerpräparat verabreicht wird, worauf über eine bestimmte Zeit die Plasmakonzentrationen der Wirksubstanz und allenfalls ihrer Metabolite gemessen werden.

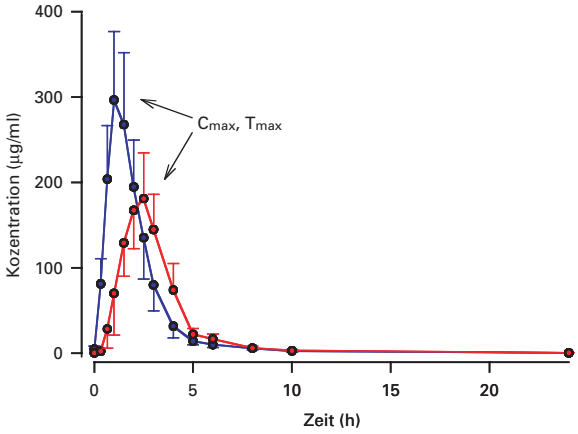

Abbildung 1
Die Abbildung zeigt die hypothetische Plasma-Konzentrations-Zeitkurve für zwei Präparate (Mittelwerte und 95%-Vertrauensintervall). Die Flächen unter den beiden Kurven (AUC, schraffiert gezeigt für das blaue Präparat) sind fast gleich, die maximale Konzentration (C_{max}) und die Zeit, bis dieses Maximum erreicht wird (T_{max}) sind aber offensichtlich verschieden. Die beiden Präparate sind nicht bioäquivalent, denn das eine wird schneller resorbiert.

Tabelle 1. Beispiele von Ko-Marketing.

Candesartan:	Atacand® (AstraZeneca) und Blopress® (Takeda)
Ramipril:	Triatec® (Aventis) und Vesdil® (AstraZeneca)
Sertralin:	Gladem® (Boehringer Ingelheim) und Zoloft® (Pfizer)
Lamivudin:	Zeffix® und 3TC®, beide von GlaxoSmithKline, aber verschiedene Indikationen (HIV, Hepatitis B) und Dosierung
Vermeintliche Generika:	
Paroxetin:	Deroxat® (GlaxoSmithKline), Paroxetin-Mepha® (Mepha), Parexat® (Spirig)
Pravastatin:	Selipran® (BristolMyersSquibb), Pravalotin® (Mepha)
Co-Amoxicillin:	Augmentin® (GlaxoSmithKline) und Aziclav® (Spirig)

Generika sind den Originalpräparaten in qualitativer und quantitativer Hinsicht ebenbürtig und in einer Patientenpopulation therapeutisch äquivalent. Wegen der möglicherweise unterschiedlichen Zusammensetzung der Hilfsstoffe ist ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil aber nicht auszuschliessen.

Nicht jedes Generikum ist ein Generikum

Gewisse Generika sind absolut identisch mit dem Original-Produkt und werden im Co-Marketing auf dem Schweizer Markt verkauft. Von verschiedenen Firmen unter verschiedenen Namen gemeinsam vertriebene Medikamente sind absolut identisch, werden also gleich hergestellt und haben die gleiche qualitative und quantitative Zusammensetzung. Die Registrierung beruht auf dem gleichen wissenschaftlichen Dossier. Wenn zwei gemeinsam vermarktete Medikamente gleichzeitig auf den Markt kommen, haben sie in der Regel denselben Preis. Co-Marketing erfolgt aber auch oft nach Ablauf der Patentfrist, wobei ein Präparat an einen Generika-Hersteller abgetreten wird, der es anschliessend als Generikum mit entsprechend angepasstem Preis vermarktet. Diese Praxis zeigt, wie flexibel die Originalhersteller sind. Wenn sie die Generika nicht bekämpfen können, profitieren sie selber davon, indem sie das Originalpräparat einem Generika-Hersteller lizenzieren oder aber in einer Tochter-Firma selber Generika herstellen.

Substitution von Original durch Generikum und vice versa

Die beliebige Substitution eines Originalpräparates oder eines Generikums mit einem anderen Generikum kann aus verschiedenen Gründen problematisch sein:

Verwechslungen

Erstens gilt es, der Patientensicherheit Beachtung zu schenken. Wenn viele Generika und ein Original auf dem Markt sind, hat nicht nur jedes einen anderen Phantasienamen und eine andere Verpackung, auch die Tabletten werden sich mit grosser Wahrscheinlichkeit in Farbe, Form und Grösse unterscheiden. Zurzeit sind in der Schweiz zum Beispiel neun Enalapril-Präparate auf dem Markt mit Namen wie Acepril, Elpradil, Enalapril Helvepharm, Enalapril Sandoz, Enasifar, Enatec, Epril, Reniten, Vasocor, die nicht unbedingt auf den Wirkstoff schliessen lassen. Die einen sind weiss, andere sind rosa, die einen sind rund, andere sind dreieckig. Die Mehrzahl kann mit leicht zugänglichen Identifizierungs-Hilfsmitteln (z.B. *Identa* in der Internetversion des Arzneimittelkompendiums) nicht identifiziert werden. Unter diesen Umständen ist, vor allem wenn der Patient mehrere Medikamente nehmen muss und stets hin und her substituiert wird, die Gefahr der Verwechslung gross. Der Patient und Personen, die seine Medikamente herrichten, werden verunsichert, und die Compliance wird gefährdet.

Eine beliebige Substitution zwischen verschiedenen Generika und Originalpräparat sollte vermieden werden, da diese wegen dem Wirrwarr von Markennamen, Tabletten-Formen und -Farben die Patienten verunsichert und damit die Compliance und die Patientensicherheit gefährdet.

Plasmakonzentrationen zwischen minus 20% und plus 25%

Zweitens stimmt die Bioverfügbarkeit eines Generikums nur innerhalb gewisser Grenzen mit derjenigen des Originals überein, und verschiedene Generika können untereinander erhebliche Unterschiede aufweisen, kann doch das eine zu durchschnittlich 20% niedrigeren und das andere zu 25% höheren Plasmakonzentrationen als das Original führen. Die akzeptierten systematischen Abweichungen zwischen Original und Generikum können bei Medikamenten mit geringer therapeutischer Breite klinisch relevant sein. So haben zum Beispiel Untersuchungen in den USA, wo grosse Krankenversicherer allen ihren Versicherten nur noch ein bestimmtes Generikum bezahlen, gezeigt, dass bei der Umstellung auf ein generisches Warfarin-Präparat (das in den USA üblicherweise verwendete orale Antikoagulans, ähnlich dem Phenprocoumon) vor allem bei den Patienten mit einer niedrigen Erhaltungsdosis von <4 mg/Tag eine signifikant höhere Dosis des Generikums notwendig war, um den gleichen INR zu erreichen wie vorangehend mit dem Originalpräparat [1]. Dies deutet auf eine leicht geringere Bioverfügbarkeit hin, wie sie innerhalb der Bioäquivalenzkriterien auftreten kann.

Für den individuellen Patienten kann die therapeutische Äquivalenz wegen der interindividuellen Variabilität in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik nicht in jedem Fall als gegeben betrachtet werden, ebenso wenig wie für jeden Patienten die üblicherweise empfohlene Dosis angemessen ist. Bei der Umstellung vom Original auf ein Generikum und *vice versa* sollte deshalb der Therapieerfolg überprüft werden.

Bei Medikamenten mit geringer therapeutischer Breite kann also nicht mit unbedingt identischer Wirksamkeit gerechnet werden. Untersuchungen bei Patienten unter Alltagsbedingungen über den Wechsel zwischen Original und Generika, die über Einzelfallbeschreibungen herausgehen, sind selten. Systematische Unterschiede sind wie oben erwähnt bei Warfarin-Präparaten gesehen worden. Mit Ciclosporin waren hingegen die Plasmakonzentrationen bei umgestellten Nierentransplantierten identisch [2]. Fallberichte weisen aber gelegentlich darauf hin, dass ein Generikum weniger wirksam, oder aber auch wirksamer ist als das Original. Wie bei jeder Pharmakotherapie sollte auch bei der Umstellung auf ein Generikum der therapeutische Erfolg kontrolliert werden.

Bio-Generika – Blick in die Zukunft

Die bisherigen Generika beinhalten alle kleine, chemisch gut definierte Moleküle als Wirkstoff. In der nächsten Zeit wird das Patent von vielen gentechnologisch hergestellten Präparaten wie Interferonen, Epoietin, Filgastrin etc. ablaufen. Diese Proteine werden mit einzigartigen Zell-Linien gewonnen, und ein Nachahmer wird nicht zeigen können, dass sein Wirkstoff in allen Belangen (Proteinstruktur, Zukkersubstitution usw.) identisch ist. Nachahmerpräparate werden also bestenfalls *bio-similar* und nicht

bio-äquivalent sein. Die Bedingungen, unter denen solche Bio-Generika zugelassen werden, sind noch nicht klar.

Zwei Fallbeispiele

Mefenaminsäure

Bei einer 64jährigen Frau wird eine Arthroskopie durchgeführt. Postinterventionell Thromboseprophylaxe mit Fragmin und Analgesie mit Ponstan® 500 mg.

Nach drei Tagen wird ihr in der Apotheke bei Erneuerung des Rezeptes ein Generikum (Mephadolor) abgegeben. Nach einem Tag klagt die Patientin über Bauchkrämpfe und Diarrhoe. Die Symptome verschwinden prompt beim Zurückwechseln auf Ponstan®.

Wir suchen im Arzneimittel-Kompendium nach einer Erklärung:

- Mephadolor®: 1 Filmtablette 500 mg enthält: Acidum mefenamicum 500 mg, Excipiens pro compresso obducto. Unerwünschte Wirkungen, häufig: Gastrointestinale Beschwerden mit Diarrhoe, Nausea, Erbrechen und Magenreizung in bis zu 25% der Patienten.
- Ponstan®: 1 Filmtablette enthält 500 mg Mefenaminsäure sowie Vanillinum. Unerwünschte Wirkungen: sind insgesamt selten. Vereinzelt kann es bei üblicher Dosierung zu Durchfällen kommen.

Die Informationen zeigen, dass mit dem Generikum Diarrhoe häufiger ist, liefern aber keine Erklärung für diesen Unterschied. Nur nach mehreren Anfragen bei den Herstellern kann eruiert werden, dass die beiden Präparate zwar den gleichen Wirkstoff, nicht aber die gleichen Hilfsstoffe enthalten. Mephadolor enthält Laktose, das bei Laktose-Intoleranz, wie sie wahrscheinlich bei dieser Patientin vorlag, zu gastrointestinalen Beschwerden führen kann.

Die Deklaration von Hilfsstoffen im Arzneimittelkompendium (die zur Zeit nicht verlangt wird) würde die Abklärung von vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen erleichtern.

Paroxetin

Einer 25jährigen depressiven Patientin wird Deroxat® verschrieben, das sie gut verträgt. Nach 4 Wochen wird Deroxat® durch ein Generikum ersetzt (Paroxetin-Mepha®). Sie klagt zwei Wochen später über Nebenwirkungen mit Nausea und Schwindel. Wie sind diese vermuteten unerwünschten Wirkungen zu erklären?

Es gibt keine rationale Erklärung, da die beiden Präparate im Co-Marketing vertrieben werden und bis auf den Namen und die Verpackung identisch sind.

Literatur

1 Halkin H, Shapiro J, Kurnik D, Loebstein R, Shalev V, Kokia E. Increased warfarin doses and decreased international normalized ratio response after nationwide generic switching. Clin Pharmacol Ther 2003;74:215–21.
2 Talaulikar GS, Gallagher MP, Carney GM, Jadeer AA, Falk MC, Hiremagalur B. Switchover to generic cyclosporine in stable renal transplant recipients: a single unit experience. Nephrology 2004;9:418–21.

Prof. Dr. med. Bernhard Lauterburg
Institut für Klinische Pharmakologie
Universität Bern
Murtenstrasse 35
CH-3010 Bern
blauterburg@ikp.unibe.ch

Dr. med. Markus Hug
1, rue de la Préfecture
CH-2800 Delémont
mhug@hin.ch