



Die Ärzte mit Patientenapotheke informieren

Vereinigung der selbstdispensierenden Ärzte der Schweiz

Generalversammlung der APA

Einsatz von neuen Generika: Ja oder Nein?

Wachsende Bedeutung der Generika

Dr. med. *Hans-Ulrich Kull*, Präsident der APA, begann seine Einleitung mit der Feststellung, dass das Interesse an den Generika seit Mitte 2005 stark zugenommen hat. So wurde bereits im vergangenen Jahr sowohl in der Presse wie auch von den Krankenkassen mit zunehmender Häufigkeit auf die Kostengünstigkeit der Generika hingewiesen, und im Oktober 2005 fand am Universitätsspital Zürich eine Fortbildungsveranstaltung zum Thema «Medikamentenkosten und Generika» statt. Im November 2005 kündigte dann Bundesrat Couchepin auf Anfang 2006 eine Änderung der Krankenpflege-Leistungsverordnung an, wonach der vom Versicherten zu übernehmende Selbstbehalt für Originalpräparate neu 20 Prozent statt der bisherigen 10 Prozent beträgt, sofern ein um mindestens 20 Prozent günstigeres Generikum existiert. Die Verdoppelung des Selbsthalts entfällt nur, falls der Arzt eine medizinische Begründung für die Bevorzugung des Originals explizit handschriftlich auf dem Rezept vermerkt. Diese bis spätestens 1. April 2006 umzusetzende Neuerung bedeutet für die Ärzteschaft nicht nur eine grosse Umstellung in der Praxisapotheke und einen beträchtlichen zusätzlichen administrativen Aufwand, sondern sie lässt wegen des Fehlens von klaren Richtlinien auch viele Fragen offen.

In der Schweiz erreichte der Umsatz kassenpflichtiger Generika im Jahr 2004 rund

Seit Anfang dieses Jahres müssen die Patienten für ein Originalpräparat einen höheren Selbstbehalt übernehmen, falls ein entsprechendes günstigeres Generikum zur Verfügung steht und das Originalpräparat nicht ausdrücklich indiziert ist.

Durch den vermehrten Einsatz von Generika lassen sich deutliche Kosteneinsparungen erzielen, wobei aber bei der Umstellung von einem Originalpräparat auf ein Generikum und insbesondere bei einem Wechsel zwischen zwei Generika gewisse Probleme auftreten können.

184 Millionen Franken, was gegenüber dem Jahr 2000 einer Verdreifachung entspricht und auf eine Kosteneinsparung von 133 Millionen Franken schliessen lässt. Allerdings könnte der Umsatz von Generika bis zu 1,1 Milliarden Franken betragen, wodurch sich Ersparnisse von 347 Millionen Franken ergeben würden. Im Jahr 2004 betrug der Marktanteil der Generika 17 Prozent, wobei aber nur von 44 Prozent aller Medikamente mit abgelaufenem Patentschutz tatsächlich auch Generika erhältlich sind. Der Trend zum vermehrten Einsatz von Generika lässt sich an den Umsatzzahlen der drei grössten Generikahersteller feststellen, die derzeit jährliche Wachstumsraten im Bereich

von 25 bis 46 Prozent verzeichnen können. Demgegenüber sind die Umsätze von Pharmaunternehmen, die ausschliesslich Originalpräparate vertreiben, in den letzten Jahren stark gesunken. Bei den zehn Medikamenten, mit denen bisher die höchsten Umsätze in der Schweiz erzielt wurden, hat beispielsweise der Umsatz des auf Rang 4 stehenden Selipran® um 27,5 Prozent und derjenige des auf Rang 9 stehenden Norvasc® sogar um 39,2 Prozent abgenommen. Trotz dieser klaren Tendenzen gilt es jedoch zu bedenken, dass die Substitution durch Generika in gewissen Anwendungsbereichen durchaus auch mit Problemen einhergehen kann.



Die Ärzte mit Patientenapotheke informieren

Vereinigung der selbstdispensierenden Ärzte der Schweiz

Anwendung von Generika in der Praxis

Nach Dr. med. *Etzel Gysling*, Internist und Herausgeber der «pharma-kritik», liegt der einzige Grund für die Verwendung von Generika bei den erzielbaren Kosteneinsparungen, welche Ressourcen für neue Therapien frei machen. Von 100 wichtigen Medikamenten in der Schweiz sind inzwischen mehr als 80 auch als Generika erhältlich, und dieser Anteil wird in den nächsten Jahren noch weiter ansteigen. In der Praxis sind für eine Behandlung nur selten Wirkstoffe notwendig, die lediglich in Form von Originalpräparaten verfügbar sind. Allerdings wird den Ärzten von Herstellern und Meinungsbildnern ständig suggeriert, die neuen Medikamente seien wesentlich besser als die herkömmlichen Präparate. Darüber hinaus schöpfen die Hersteller jede Möglichkeit aus, um den hohen Umsatz eines Medikamentes auch nach Ablauf des Patentschutzes aufrechtzuerhalten. So wird bei einem umsatzstarken Medikament bereits vor dem Ablauf des Patentschutzes nach einem ebenfalls patentgeschützten Ersatz gesucht, da sich der Umsatz nur ohne Generikakonkurrenz aufrechterhalten lässt. Aus diesem Grund sind in den vergangenen Jahren immer wieder Originalpräparate eingeführt worden, die zwar das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht wesentlich verbessert haben, aber einen hohen Umsatz gewährleisten konnten.

Die Wirtschaftlichkeit einer Therapie wird jedoch nicht allein durch den Einsatz von Generika, sondern vielmehr durch die Anwendung der Medikamente nach wissenschaftlichen Kriterien bestimmt. Demnach sollten auch Generika nur dann verschrieben werden, wenn sie wirklich indiziert sind. Eine wirtschaftliche Therapie kann erreicht werden, indem die vier Prinzipien «Medikamente zurückhaltend verschreiben», «auf Pseudo-Originale verzichten», «Generika einsetzen» und «Einsparmöglichkeiten beachten» eingehalten werden.

In den Spitälern werden nach wie vor in der überwiegenden Mehrheit Originalpräparate verschrieben, da Spitäler diese Präparate kostengünstig einkaufen können. Beim Spitalaustritt sollte die Präparatewahl zwischen den im Spital tätigen Ärzten und dem Hausarzt abgesprochen werden, oder die Medikamente sollten im Spital nur provisorisch verschrieben werden. Idealerweise sollten die Ärzte des Spitals zusammen mit den niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten der Region eine Therapiekonsensusgruppe bilden, um gemeinsam ein sorgfältig ausgewähltes Sortiment der zu verwendenden Medikamente zu erarbeiten.

Bei der erstmaligen Verschreibung eines Generikums besteht kein zusätzlicher Informationsbedarf, wogegen bei einem Wechsel von einem Originalpräparat auf ein Generikum der Patient ausführlich mündlich oder sogar schriftlich informiert werden sollte. Nach mehr als zehn Jahren Erfahrungen mit der Anwendung von Generika zeigt sich, dass nur sehr wenige Patientinnen und Patienten auf einer Behandlung mit dem Originalpräparat bestehen. In diesen vereinzelt Fällen ist es empfehlenswert, ohne grössere Diskussion auf das Original zurückzukehren, während zögernde Patienten mit Vorteil noch einmal ausführlich beraten werden. Eine konsequente, auf Evidenz gestützte Therapie unter Berücksichtigung von klinischen Endpunkten führt durchaus zu gewissen Einsparungen, wobei sich aber durch eine adäquate nichtmedikamentöse Prävention weitaus grössere Einsparungen erreichen lassen.

Die Anforderungen und das Zulassungsverfahren für Generika

Wie Prof. Dr. med. *Samuel Vožeh*, Swissmedic, erläuterte, wird für die Zulassung eines Medikamentes dessen Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit geprüft. Für ein Arzneimittel mit einem neuen Wirk-

stoff muss das ordentliche Zulassungsverfahren durchlaufen werden, wofür eine vollständige Dokumentation über die analytischen, chemischen und pharmazeutischen Prüfungen sowie über die pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen und über die klinischen Prüfungen eingereicht werden muss. Mit der ordentlichen Zulassung wird neben der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Originalpräparates ein zehnjähriger Erstanmelderschutz auf die für die Zulassung eingereichten Unterlagen gewährt, sodass allfällige Konkurrenten während dieser Zeit ebenfalls eine vollständige Dokumentation vorlegen müssten. Demgegenüber kann für ein Arzneimittel mit einem bekannten Wirkstoff, insbesondere also für ein Generikum, das sich an ein Arzneimittel mit ordentlicher Zulassung anlehnt, auf ein vereinfachtes Zulassungsverfahren zurückgegriffen werden. Bei solchen Zweitanmeldungen kann sich die Gesuchstellerin auf die Ergebnisse der pharmakologischen, toxikologischen und klinischen Prüfungen des Originalpräparates abstützen, sofern dessen Zulassungsinhaberin zustimmt oder die Schutzdauer für die Unterlagen des Originalpräparates abgelaufen ist. Unter diesen Voraussetzungen sind für die Zweitanmeldung nur die Dokumentation über die analytischen, chemischen und pharmazeutischen Prüfungen sowie der Nachweis der Bioäquivalenz erforderlich. Aufgrund der Annahme, dass die therapeutische Äquivalenz bei identischen Serumkonzentrationsprofilen gegeben ist, wird bei systemischer extravaskulärer Verabreichung von Bioäquivalenz gesprochen, wenn die Serumkonzentrationsprofile zweier Präparate innerhalb gewisser, nach anerkannten Methoden ermittelter Grenzen deckungsgleich verlaufen. Mit einem Generikum müssen nicht sämtliche galenischen Formen, Dosisstärken und Indikationen eines Originalpräparates ersetzt werden. So können bei Generika in eini-



Die Ärzte mit Patientenapotheke informieren

Vereinigung der selbstdispensierenden Ärzte der Schweiz

gen Fällen gewisse Dosisstärken oder Indikationen gar nicht angemeldet werden, weil noch der Erstanmelderschutz für das Originalpräparat besteht. In anderen Fällen wiederum verzichtet der Hersteller freiwillig auf gewisse Dosisstärken oder Indikationen, was jedoch nur unter Gewährleistung der Sicherheit möglich ist.

Generika: therapeutische Äquivalenz und Bioäquivalenz

PD Dr. Karin Fattinger, Universitätsspital Zürich, wies nochmals darauf hin, dass die therapeutische Äquivalenz zweier Präparate nur bei identischen Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofilen gegeben ist. Allerdings erfordert der Nachweis der therapeutischen Äquivalenz einen grossen, häufig unzumutbaren Aufwand in Form von klinischen Studien, weshalb in der Praxis auf den Nachweis der Bioäquivalenz zurückgegriffen wird. Zur Überprüfung der Bioäquivalenz werden zumeist gesunde Probanden im Rahmen einer offenen, randomisierten Crossover-Studie mit dem Generikum und dem Originalpräparat behandelt, wobei zur Bestimmung des Verlaufs der Plasmakonzentration in regelmässigen Abständen Blutproben entnommen werden. Die Kriterien der Bioäquivalenz sind erfüllt, wenn die 90-prozentigen Konfidenzintervalle der Fläche unter der Kurve sowie der maximalen Serumkonzentration des Generikums bezogen auf das Originalpräparat im Bereich von 80 bis 125 Prozent liegen. Trotz nachgewiesener Bioäquivalenz kann es jedoch vorkommen, dass bei der Umstellung von einem Originalpräparat auf ein Generikum Probleme auftreten. So kann es beispielsweise nach dem Wechsel auf ein Generikum, das im Gegensatz zum Originalpräparat Laktose als Hilfsstoff enthält, bei einigen Patienten zu gastrointestinalen Nebenwirkungen kommen. Weitere Hilfsstoffe, die bei einer Umstellung zu Problemen führen können,

sind Sulfite, Antioxidanzien, Benzalkonium bei Asthmapatienten, Farbstoffe wie Tetrazin bei Patienten mit einer Aspirinintoleranz, Laktose, Casein oder andere Milcheiweisse wegen allergischer Reaktionen sowie Aspartam wegen einer Phenylketonurie.

Der Nachweis der Bioäquivalenz beruht auf dem Vergleich der für das Originalpräparat und das Generikum bei einer Gruppe von gesunden Freiwilligen bestimmten Mittelwerte, die nicht immer ohne Weiteres auf einen Patienten übertragen werden können. So wurde beispielsweise bei der Umstellung eines Warfarin-Präparates auf ein entsprechendes Produkt eines anderen Herstellers festgestellt, dass die beiden Präparate bei tiefen Dosierungen nicht therapeutisch äquivalent waren. Ausserdem gestaltet sich der Präparatewechsel auch bei Patienten mit Epilepsie oftmals problematisch, was sich durch die geringe Wasserlöslichkeit und die enge therapeutische Breite der Antiepileptika und im Falle von Phenytoin durch die schon bei therapeutischen Konzentrationen nichtlineare Kinetik erklären lässt.

Nach den Resultaten einer Umfrage zur Medikamentensicherheit bei 6383 internistischen Patienten waren 4 Prozent der Spitaleintritte auf unerwünschte Arzneimittelereignisse zurückzuführen, wobei 2,9 Prozent durch Arzneimittelwirkungen verursacht wurden und deshalb kaum zu vermeiden waren. Demgegenüber wurden 1,1 Prozent der Hospitalisierungen durch fehlerbedingte unerwünschte Arzneimittelereignisse hervorgerufen, wovon 0,4 Prozent auf Patientenfehler zurückzuführen waren. In diesem Zusammenhang zeigen Fallberichte, dass bei der Umstellung von Originalpräparaten auf Generika fehlerbedingte unerwünschte Ereignisse beispielsweise durch Vertauschen von Formulierungen mit kontrollierter beziehungsweise verzögerter Wirkstofffreisetzung hervorgerufen werden. Ausserdem

können fehlerbedingte unerwünschte Ereignisse aber auch bei einer ungenügenden Kennzeichnung des zu ersetzenden Medikamentes auftreten, wenn ein mit mehreren Präparaten behandelter Patient irrtümlicherweise das falsche Medikament austauscht.

Die Anwendung von Generika geht tatsächlich mit tieferen Arzneimittelkosten einher, wobei aber der Aufwand für die Umstellung wegen der Unterschiede in der therapeutischen Wirksamkeit oder des Nebenwirkungsprofils gross ist und zusätzliche Fehlerquellen beinhaltet. Zur Optimierung der Medikamentensicherheit sollte der Wirkstoff auf den Packungen gut lesbar angeschrieben, die Anzahl der Wechsel möglichst gering gehalten und der Patient bei einer Umstellung eingehend informiert und betreut werden. Darüber hinaus sollten Schnittstellen wie die Übergabe von der Ambulanz zum Spital sowie der Arzt- oder Apothekerwechsel optimiert und der Informationsfluss zwischen Patient, Apotheker und Arzt sichergestellt werden. ■

*Dr. med. Simon Otth, Horgen
Vizepräsident der APA*