

**Augennetz
West**

Universitäres Qualitätsnetzwerk

**Original oder
Fälschung?**

Generikatherapie des
Glaukoms

15.02.2017

Christian K. Brinkmann

Hintergrund:

- Glaukumpatienten
 - Ambulanz
 - Tagesdruckprofilwochenende
 - Bestandsaufnahme
 - Definition des individuellen Zieldrucks
 - Medikation und Medikationsreserve

Generikum

- generisch (lat.):
 - = gleichsames erzeugend/bewirkend
- Gegenteil von spezifisch

Generikum

- Mehrzahl: Generika
- Nachahmerpräparat (Arznei)
- wirkstoffgleiche Kopie eines bereits unter einem Markennamen auf dem Markt befindlichen Medikaments



Generikum

- Unterschied zum Originalpräparat
 - Hilfsstoffe und Herstellungstechnik
- Name: internationalen Freiname (INN) des Wirkstoffes mit dem Zusatz des Herstellernamens angeboten
 - z.B. Timo-Hexal
 - z.B. Latanoprost-ratiopharm

Generikum

- Vorgabe:
 - dem Originalprodukt in dessen beanspruchten Indikationen gleichwertig
 - „therapeutische Äquivalenz“
 - gleiche Wirksamkeit
 - gleiche Sicherheit
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)



Generikum

- therapeutische Äquivalenz
- statistischer Vertrauensbereich der Bioverfügbarkeit eines Generikums innerhalb von 80 % bis 125 % der Bioverfügbarkeit des Originalpräparats liegt (Bioäquivalenz)
 - 20% weniger wirksam
 - 25% mehr wirksam
 - Meist 5% Unterschied

Kostenfaktor

- Generika kosten weniger als Originalpräparate
- Hersteller müssen weniger forschen und entwickeln
- Patentschutz von 20 Jahren
- US-Studie: Medikament-Entwicklung:
 - im Durchschnitt 13,5 Jahre
 - kostet zwischen 1,1 und 1,6 Milliarden Dollar

Patentschutz

- Originalpräparate 20 Jahre
 - Prostaglandinanalogen (Latanoprost)
- Weiterentwicklungen 20 Jahre
 - Prostamid (Bimatoprost)



Beispiel Prostaglandinanalogen

- Latanoprost
- 1996 Zulassung durch FDA (USA)
- → D
- Patent bis 2011

Quelle:
Originalpräparat versus Generika – Latanoprost
Leiritz & al., Ophthalmologe 2015

Originalien

Ophthalmologe 2015 · 112:127–139
DOI 10.1007/s00381-014-0909-4
Online publiziert: 25. Dezember 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

M.A. Leiritz¹ · H.-F. Lipp² · B. Voykov¹ · F. Ziemssen¹
¹ Department für Augenheilkunde, Universitäts-Augenklinik, Universitätsklinikum Bonn
² Apotheke des Universitätsklinikums Bonn

Originalpräparat versus Generika – Latanoprost

Wie gleich ist unterschiedlich?

Hintergrund und Fragestellung

In den letzten Jahren ist der Austausch von wirkstoffgleichen Arzneimitteln (Aut-idem-Substitution) auf der Basis des § 129 des Fünften Buchs im Sozialgesetzbuch (SGB V) und § 130 Abs. 8 (Rahmverträge) von den Kostenträgern erheblich vorangetrieben worden. Das pharmazeutische Unternehmen muss in diesem Zusammenhang für die Zulassung eines generischen Ophthalmikums den Behörden bisher nur Unterlagen zur Zusammensetzung im Vergleich zum Referenzarzneimittel vorlegen. Somit wird die Frage der Austauschbarkeit vorwiegend durch die Deklaration der Inhaltsstoffe nach Art und Menge maßgeblich entschieden [1, 2].

Die Substitution von Originalpräparaten durch in der Regel kostengünstigere Generika wird zwar in Deutschland von einem großen Teil von praktisch tätigen Ärzten akzeptiert und macht inzwischen weit über die Hälfte aller hausärztlichen Verschreibungen aus, jedoch häufen sich grundsätzliche Bedenken zur identischen Wirksamkeit und Sicherheit, wenn man persönliche Mitteilungen und Erhebungen ernst nimmt [33, 35]. Auch wenn die Zusammensetzung eines generischen Fertigarzneimittels nach Art und Menge, Packungsgröße, Darreichungsform und Wirkstofffreigabe auf den ersten Blick keine Unterschiede zum Referenzprodukt erwarten lässt, zeigen mehrere Untersuchungen inzwischen, dass sehr wohl relevante Abweichungen zum Originalprodukt festgestellt werden können

[10, 24, 27, 28, 41]. Dabei sind es vor allem temperaturabhängige Stabilitätskriterien der inkorporierten Wirk- und Hilfsstoffe, parenterale Anteile nachweisbarer subvisueller Partikel mit einem Durchmesser >1 µm, physikalisch-chemische Eigenschaften (z. B. Tropfengröße, Viskosität) und Angaben zur lokalen Verträglichkeit, die immer wieder auffällig wurden [21, 27, 37, 42].

Generika: Ausgangsbedingung und Fragestellung

Generika sollen dem Originalpräparat hinsichtlich ihrer klinischen Wirksamkeit und Sicherheit möglichst nahekommen. Allerdings werden von den nationalen Zulassungsbehörden bzw. der European Medicines Agency (EMA) in diesem Zusammenhang keine Phase-III-Studien mehr eingefordert, sodass ausschließlich analytische bzw. klinisch pharmakokinetische Bioäquivalenzuntersuchungen vorzuliegen sind, wobei definierte Streubreiche gegenüber dem Referenzprodukt erlaubt sind [32]. Bei lokal am Auge anzuwendenden Präparaten sind in der Regel keine pharmakokinetischen Arbeiten vorzuliegen [32].

Latanoprost (Xalatan[®]; Pfizer Pharma GmbH, Berlin) wurde im Juni 1996 als erstes Prostaglandin-Derivat durch die FDA zugelassen und stellte auch kurz darauf in Deutschland eine wertvolle Erweiterung der Glaukomentherapie dar [34]. Der Patentschutz ist inzwischen seit dem Jahr 2011 abgelaufen, sodass Generika anderer Hersteller auf dem Markt angeboten werden dürfen. Im Rahmen einer wissenschaftlichen Untersuchung war von Interesse, inwieweit es mit den am Markt erhältlichen Generika qualitative Unterschiede zum Originalpräparat Xalatan[®] gibt. Darüber hinaus sollten auch Reimporte untersucht werden, die eigentlich vom Originalhersteller für den deutschen Markt hergestellt, dann aber in den EU-Raum exportiert werden, um sie dann über einen Reimport wieder nach Deutschland zurückzuführen. Der Schwerpunkt der Unter-



Abb. 1 Darstellung der verschiedenen Tropfenflaschen der unterschiedlichen Präparate. Produkte mit vergleichbarer Flaschenform wurden zur besseren Übersicht hintereinander dargestellt

Der Ophthalmologe 2 · 2015 | 127

Beispiel Prostaglandinanalogen

- Latanoprost (INN)
- Juta Pharma (Flensburg)
 - Latano-Q® (Generikum) = 29 EUR
- Pfizer:
 - Xalatan® (Originalpräparat) = 74 EUR

SCHMERZEN/FIEBER



Aspirin

Hersteller: Bayer
 Wirkstoff: Acetylsalicylsäure
 Darreichungsform: Tablette
 Stärke: 500 mg, Menge: 100 Stück
 Preis: **16,95 €**, Eigenanteil: **0,00 €**

ASS Sandoz

Hersteller: Sandoz Pharmaceut
 Wirkstoff: Acetylsalicylsäure
 Darreichungsform: Tablette
 Stärke: 500 mg, Menge: 100 Stück
 Preis: **5,13 €**, Eigenanteil: **0,00 €**

SCHNUPFEN



Nasic

Hersteller: Cassella
 Wirkstoff: Xylometazolinhydrochlorid
 Darreichungsform: Nasenspray
 Menge: 10 ml
 Preis: **6,15 €**, Eigenanteil: **0,00 €**

Nasenspray Ratiopharm

Hersteller: Ratiopharm
 Wirkstoff: Xylometazolinhydrochlorid
 Darreichungsform: Nasenspray
 Menge: 10 ml
 Preis: **3,55 €**, Eigenanteil: **0,00 €**

BLUTHOCHDRUCK



Beloc Zok

Hersteller: AstraZeneca
 Wirkstoff: Metoprolol
 Darreichungsform: Tablette
 Stärke: 95 mg, Menge: 100 Stück
 Preis: **30,10 €**, Eigenanteil: **17,96 €**

Metoprolol Succinat-ct

Hersteller: CT - Arzneimittel
 Wirkstoff: Metoprolol
 Darreichungsform: Tablette
 Stärke: 95 mg, Menge: 100 Stück
 Preis: **17,14 €**, Eigenanteil: **5,00 €**

AUGENDRUCK



Xalatan

Hersteller: Pfizer
 Wirkstoff: Latanoprost
 Darreichungsform: Augentropfen
 Stärke: 2,5 ml, Menge: 3 Stück
 Preis: **73,51 €**, Eigenanteil: **7,35 €**

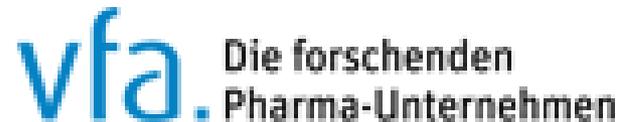
Latano-Q

Hersteller: Juta Pharma
 Wirkstoff: Latanoprost
 Darreichungsform: Augentropfen
 Stärke: 2,5 ml, Menge: 3 Stück
 Preis: **29,39 €**, Eigenanteil: **5,00 €**

Verbände

- Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

- „Meilensteine“
- Transparenz
- Wissenschaft



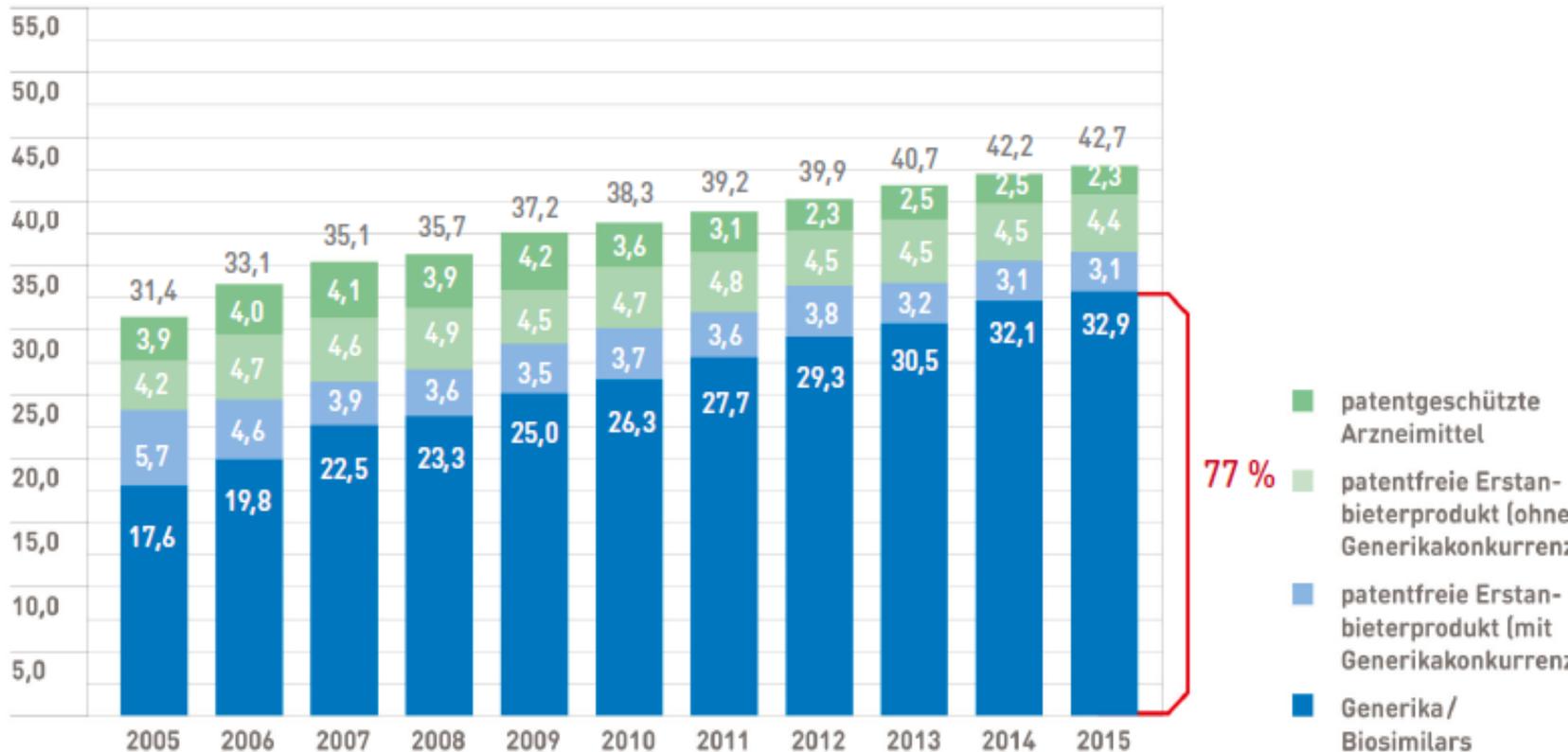
- Deutscher Generikaverband e.V.

- „Versorger“
- „Bezahlbarmacher“
- „Gesund für ein paar Cent“



Generika decken 77% des GKV-Arzneimittel-Bedarfs

Verbrauch in Mrd. DDD (defined daily dose)



- Quelle: IGES -Berechnung

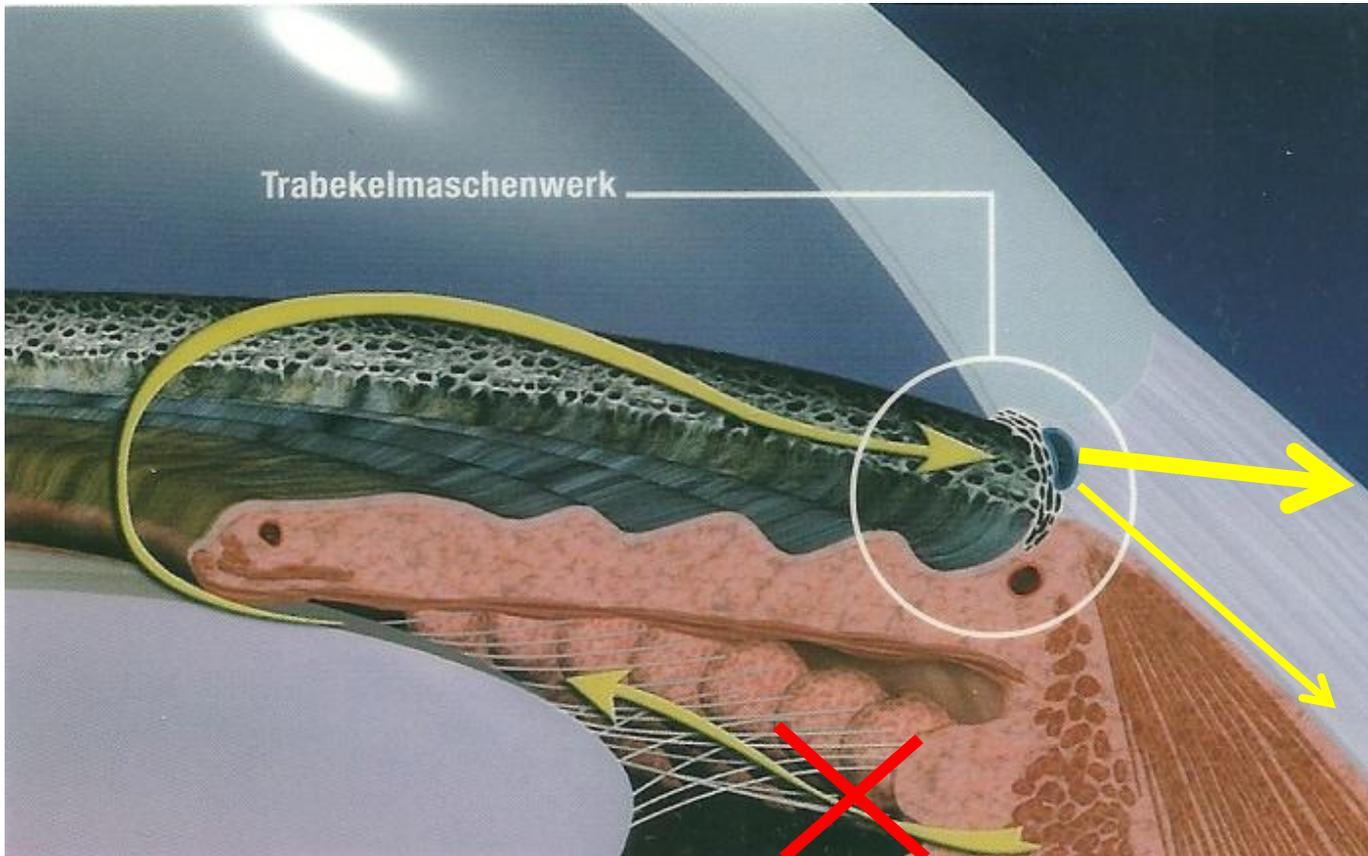
Ausgaben der GKV

Umsatz in Mrd. Euro (Herstellerabgabepreis)



- Quelle: IGES -Berechnung

Antiglaukomatosa



Miotika
Prostaglandine
Sympathomimetika

Prostaglandine
Sympathomimetika

Sympathomimetika
Betablocker
Carboanhydrasehemmer

Antiglaukomatosa

- **Betablocker:**
 - Wirkmechanismus: Blockade der Beta-Rezeptoren
 - Nebenwirkungen: gute lokale Verträglichkeit
 - KI: Asthma bronchiale, schwere Herzinsuffizienz, AV-Block 2. & 3. Grades
- **Timolol** (Timophthal, Timohexal, Timo-COMOD)
- **Betaxolol** (Betoptima), **Carteolol** (Arteoptic), **Levobunolol** (Vistagan-Liquifilm), **Metipranolol** (Betamann), **Pindolol** (Glauco-Stulln)

Antiglaukomatosa

- **Sympathomimetika:**
 - Wirkmechanismus: Alpha2-Agonisten
 - Nebenwirkungen: können bei höheren Konzentrationen den Blutdruck senken
- Clonidin (Clonid-Ophthal)
- Brimonidin (Alphagan)
- Dipivalylepinephrin (Dipivefrin), Apraclonidin (Iopidine)

Antiglaukomatosa

- **Carboanhydrasehemmer:**
 - Wirkmechanismus: Hemmung der Carboanhydrase
 - Nebenwirkungen bei systemischer Applikation: Hypokaliämie, Azidose, Parästhesien, Geschmacksstörungen
- Dorzolamid (Dorzo-Vision)
- Brinzolamid (Azopt)
- Systemisch: Azetazolamid (Diamox Tbl., Diamox i.v., Glaupax)

Antiglaukomatosa

- **Miotika:**
 - Wirkmechanismus: Verbesserung des Kammerwasserabflusses durch Herausziehen der Iris aus dem Kammerwinkel
 - Nebenwirkungen: Miosis (schlechteres Sehen in der Dunkelheit), Akkomodationsspasmus mit Schmerzen und Myopisierung bei jüngeren Patienten
- Pilocarpin (Pilomann, Pilopos)
- Carbachol (Carbamann)
- Neostigmin (nur im Ausland erhältlich)

Antiglaukomatosa

- **Prostaglandinderivate:**
 - stärkste Augendrucksenkung
 - Wirkmechanismus: Prostaglandinrezeptor-Agonisten
 - Nebenwirkungen: Braunfärbung der Iris, verstärktes Wimpernwachstum
 - Relative Kontraindikation: weniger bei entzündlichem Sekundärglaukom
- **Latanoprost (Xalatan)**
- **Travoprost (Travatan)**
- **Bimatoprost (Lumigan)**
- **Tafluprost (Taflotan)**

Antiglaukوماتosa

- **Kombinationspräparate:**
 - "Cosopt " = Timolol + Dorzolamid
 - "Xalacom" = Timolol + Lantanoprost
 - "Duotrav" = Timolol + Travoprost
 - "Ganfort" = Timolol + Bimatoprost
 - "Simbrinza" = Brimonidin + Brinzolamid
 - "Combigan" = Alphagan + Timolol

Unverträglichkeiten

- Konservierungsmittel:
 - Benzalkoniumchlorid
 - Phosphate
 - Allergene
- Wirkspektren und Gegenanzeigen
 - (z.B. Beta-Blocker)
- Reizungen und Nebenwirkungen
 - (α -Agonisten, Prostaglandinanaloga)

Stichwort Adhärenz

- Mehr als Compliance
- ältere Patienten
 - zahlreiche Arzneimittel nebeneinander
 - wechselnde Präparatenamen und -designs
 - Verwechslungen und Fehlmedikationen

Nocebo-Effekt

- Negativer Placebo-Effekt
- Erwartungshaltung
- Selbsterfüllende Prophezeiung

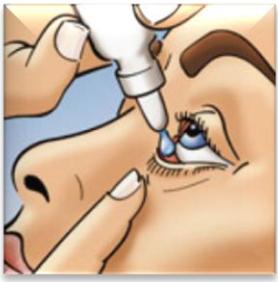
- Vertrauen
- Gute Erfahrung
- Hilfsstoffe allergen?

aut idem?

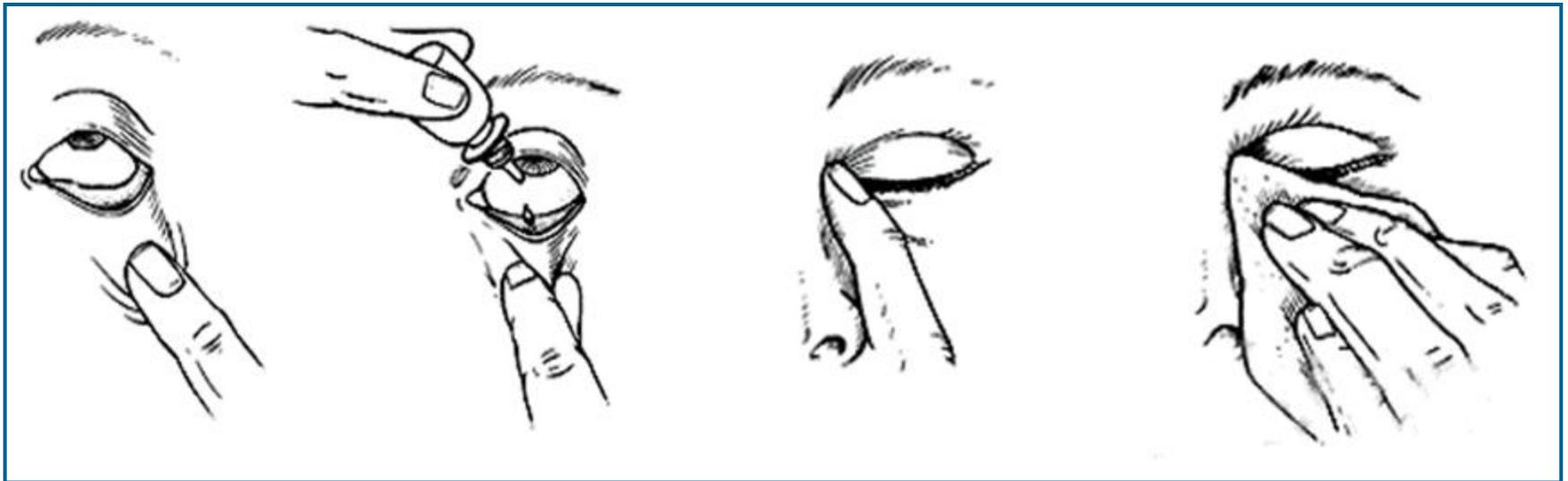
- „oder ein gleiches“
- Kreuz ist durchstreichen!

<input checked="" type="checkbox"/>	Krankenkasse bzw. Kostenträger		<table border="1"> <tr> <td>Hilfs- mittel</td> <td>Verf- stuf</td> <td>Sp- St.</td> <td>Bege- pflicht</td> <td>Apotheken-Nummer / IK</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>7</td> <td>8</td> <td>9</td> <td></td> </tr> </table>		Hilfs- mittel	Verf- stuf	Sp- St.	Bege- pflicht	Apotheken-Nummer / IK	6	7	8	9	
Hilfs- mittel	Verf- stuf	Sp- St.	Bege- pflicht	Apotheken-Nummer / IK										
6	7	8	9											
<input type="checkbox"/>	Name, Vorname des Versicherten		Zusatzung											
<input type="checkbox"/>	Mustermann		Gesamt-Erhalt											
<input type="checkbox"/>	Erika													
<input type="checkbox"/>	Heidestraße 17													
<input type="checkbox"/>	51147 Köln													
<input type="checkbox"/>	Kassen-Nr.	Versicherten-Nr.	Status											
<input type="checkbox"/>	106415300	A123456789	1000 1											
<input type="checkbox"/>	Betriebsstätten-Nr.	Arzt-Nr.	Datum											
<input type="checkbox"/>	271111100	654321161	10.07.2012											
Rp. (Bitte Leerräume durchstreichen)			Vertragsarztstempel											
<input checked="" type="checkbox"/>	Antistressin Impfstoff Amp. 10 x 0.5 ml		27/1111100											
<input type="checkbox"/>	Muster Pharma GmbH		Psychologische Gemeinschaftspraxis											
<input type="checkbox"/>		Dr. med. Markus Mustermann											
<input type="checkbox"/>		Dr. rer. nat. Erik Mustermann											
<input type="checkbox"/>		Dorfheidestraße 1											
<input type="checkbox"/>		51069 Köln											
<input type="checkbox"/>		Tel. 02 21 48 87 65 43											
<input type="checkbox"/>		<i>Markus Mustermann</i>											
<input type="checkbox"/>		Unterschrift des Arztes											
<input type="checkbox"/>		Muster 16 (7.2008)											
Bei Arbeitsunfall auszufüllen!		Abgabedatum in der Apotheke												
Unfalltag		Unfallbetrieb oder Arbeitgeberrummer												
2711111004														

Richtig Wichtig



- Korrekte Anwendung



Fazit

- Generika nicht gleich
- Adhärenz an Medikation
- Prüfung von bevorzugten Präparaten
 - KI, NW, BAK-Allergie
 - Anamnese
- Zielsetzung:
 - Verschreibung von Generika ermöglichen
 - → Befundbrief Wirkstoffgruppe Konservierung
 - (unkonservierte) Dorzolamid/Timolol-Kombination 2x/d
 - Prostaglandinanalogen 1x z.N.
- Einzelfälle/Ausnahmen: Aut-idem-Behandlung