

Aut-Idem-Verpflichtung nach § 129 SGB V – pharmakologische Bedenken am Beispiel kardiovaskulärer Arzneistoffe und Opioide

Prof. Dr. Georg Kojda

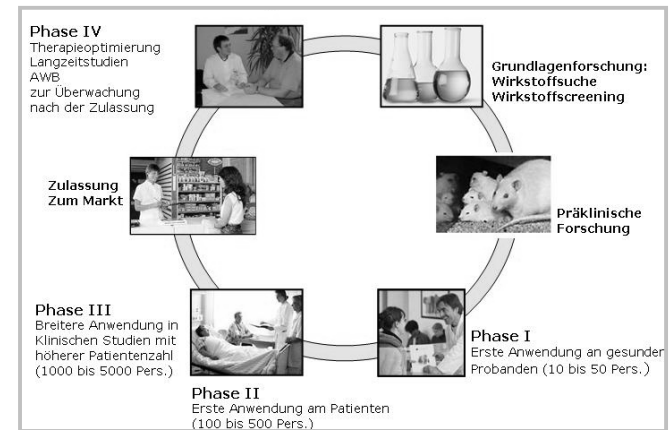
Fachpharmakologe, Fachapotheker für Arzneimittelinformation

Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie,
Universitätsklinikum, Düsseldorf

kojda.de

Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

Die Entwicklung innovativer Arzneistoffe ist
teuer, langwierig und risikoreich.



kojda.de

Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

Die „Entwicklung“ von Generika ist kurz,
preiswert und wenig risikoreich.

**Your prescription,
your choice.**



\$71
Thirty-day prescription of one brand name drug

\$22
Thirty-day prescription of its generic equivalent

Generic drugs offer the same effectiveness at about one third of the price of brand-name drugs.

Any Questions?



Generic **Brand**

kojda.de

Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

Wichtigster Motor für den wachsenden Markt ist der günstige
Preis der Generika. Dies gilt auch für OTC-Präparate



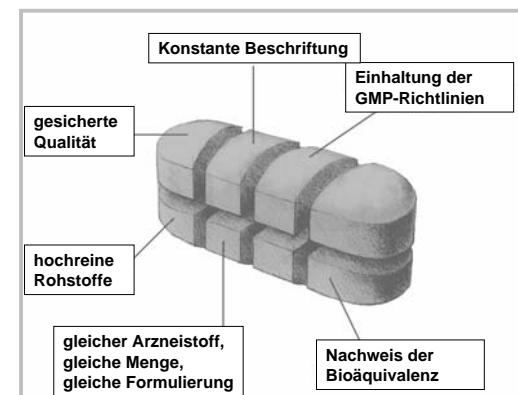
kojda.de

Was bedeutet „Entwicklung“ von Generika?



kojda.de

Strenge Anforderungen bei der Entwicklung und Herstellung sollen die Sicherheit der Generika-Präparate garantieren.

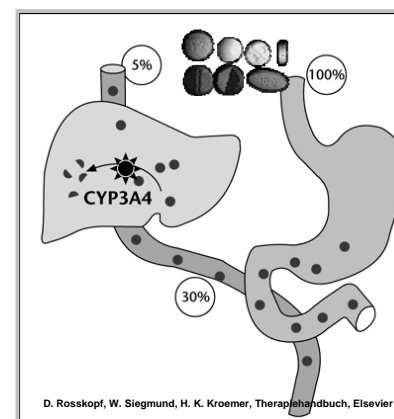


kojda.de



Generic drug manufacturers must show that a generic drug is **bioequivalent** to the brand-name drug, which means the generic version delivers the same amount of active ingredients into a patient's bloodstream in the same amount of time as the brand-name drug.
(FDA Requirements for Generic Drugs)

kojda.de



Die Bioverfügbarkeit bezeichnet das

Ausmaß und die Geschwindigkeit

mit der eine Wirksubstanz aus ihrer Zubereitungsform freigesetzt, absorbiert und am Wirkort verfügbar wird.

kojda.de

Einflüsse auf die orale Bioverfügbarkeit

Zerfallsgeschwindigkeit der Darreichungsform
(Tablette, Brausetablette, Überzugtablette, Dragee, Kapsel etc.)

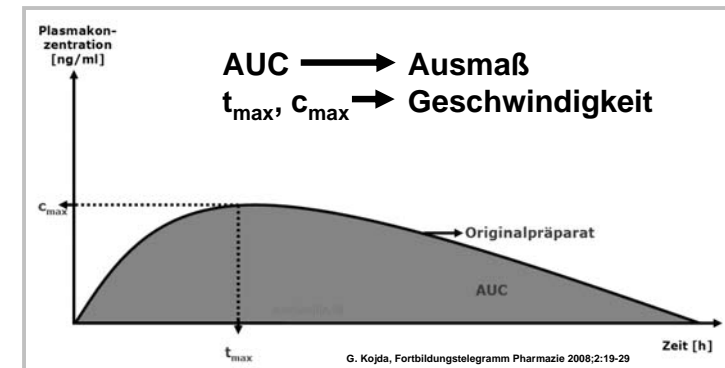
Freisetzung bzw. Auflösung des Arzneistoffs im GI-Trakt
(macht Arzneistoff verfügbar für Resorption)

Resorptionsfenster
(Passagezeit, während die Resorption stattfinden kann)

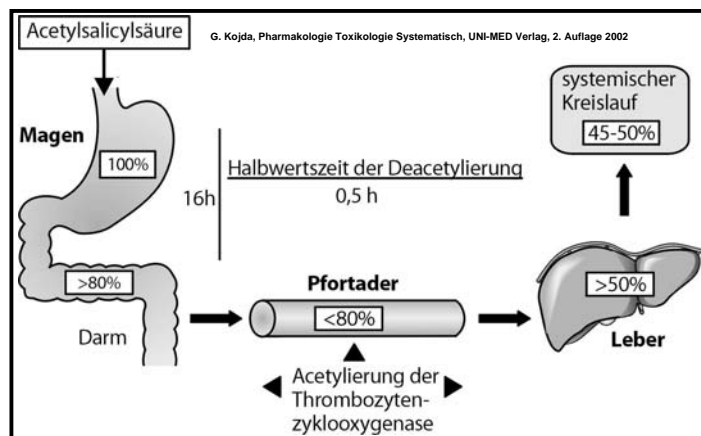
Ausmaß präsystemischer Elimination
(First-pass Effekt, Arzneistoff-abhängig)



Vereinfachend wird die Bioverfügbarkeit durch Messung von Plasmaspiegeln bestimmt!



Orale Bioverfügbarkeit von ASS



Absolute Bioverfügbarkeit



$\frac{\text{AUC nach oraler Gabe}}{\text{AUC nach i.v. Gabe}}$

(zeigt Ausmaß der Bioverfügbarkeit bei EINER oralen Arzneiform)

Relative Bioverfügbarkeit



$\frac{\text{AUC Testpräparat nach oraler Gabe}}{\text{AUC Referenzpräparat nach oraler Gabe}}$

(zeigt Vergleich des Ausmaßes der Bioverfügbarkeit bei ZWEI oralen Arzneiformen)

Der Standard Bioäquivalenz

Bioäquivalente Arzneimittel weisen eine

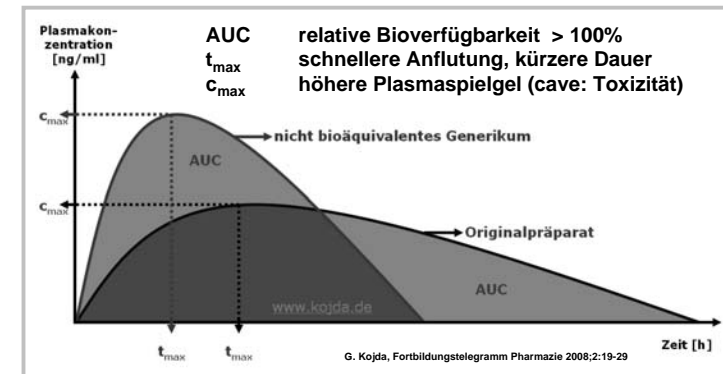
gleichartige Bioverfügbarkeit

auf, d.h. die Resorption der Wirkstoffe erfolgt nach Applikation der Zubereitungen

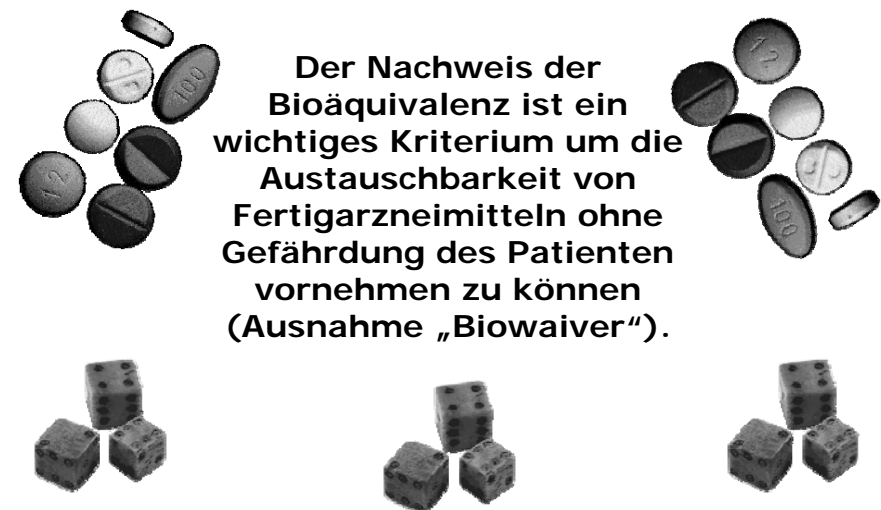
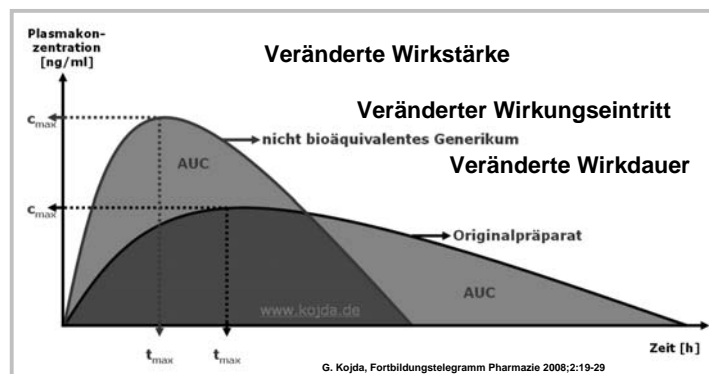
mit **identischem Ausmaß** und
(relative Bioverfügbarkeit = 1)

mit **gleicher Geschwindigkeit**
(c_{max} und t_{max} identisch)

Nicht bioäquivalente orale Dargeichungsformen



Mögliche Folgen fehlender Bioäquivalenz



Der Nachweis der Bioäquivalenz ist ein wichtiges Kriterium um die Austauschbarkeit von Fertigarzneimitteln ohne Gefährdung des Patienten vornehmen zu können (Ausnahme „Biowaiver“).

„In vivo bioequivalence studies are needed when there is a risk that possible differences in bioavailability may result in therapeutic inequivalence.“
(EMA-Richtlinien, 2001)

- Präparate, bei welchen Veränderungen der Bioverfügbarkeit den Therapieerfolg und/oder die Verträglichkeit vermindern können
- Arzneistoffe mit geringer therapeutischer Breite
- Kombinationspräparate, wenn von einer pharmakokinetischen Interaktion auszugehen ist, die zu einer Veränderung der Bioverfügbarkeit führen kann
- Präparate mit modifizierter Wirkstofffreisetzung (z.B. Retardierung)

Biopharmazeutisch problematische Arzneistoffe (Auswahl)

Allopurinol	Diltiazem	Methylthiouracil	Probenecid
Alprenolol	Eisensalze	Molsidomin	Propranolol
Atenolol	Furosemid	Morphin	Spiroonolacton
Betamethason	Gallopamil	Naproxen	Sulfasalazin
Carbamazepin	Imipramin	Nifedipin	Triamcinolon
Chloroquin	Levodopa	Phytomenadion	Triamteren
Dexamethason	Lithiumsalze	Pirenzepin	Verapamil
Digitalisglykoside	Methyldopa	Prednisolon	
Dihydroergotamin	Methylprednisolon	Prednison	

Wichtige Anforderungen an die Prüfung der Bioäquivalenz

Sorgfältige Planung der klinischen Studie

(gutes Prüfprotokoll, Statistik, Probandenauswahl, Randomisierung etc.)

Einsatz von GCP-konformen Prüfmustern

(gleichmäßige Verarbeitung, Hilfsstoffe)

Ausreichend geeignete Messverfahren

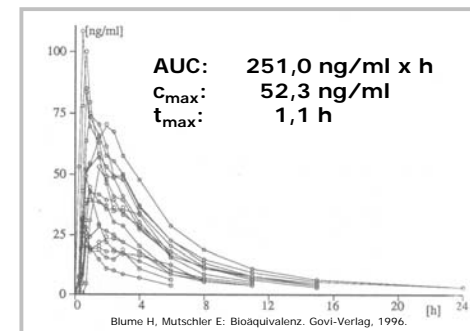
(sensitive Analytik, Validierung des Verfahrens)

Geeignete Auswertung und Bewertung der Daten

(statistischer Äquivalenztest bzgl. z.B. AUC)



Praxisbeispiel Plasmaspiegelkurven



Präparat:

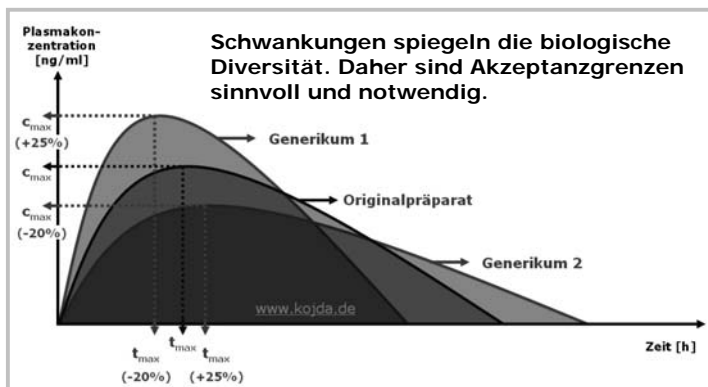
Isoptin® 80 mg
 Filmtabletten
 Knoll
 Verapamilhydrochlorid

Design:

2-fach crossover-Studie
 Single-dose peroral
 7 Tage washout

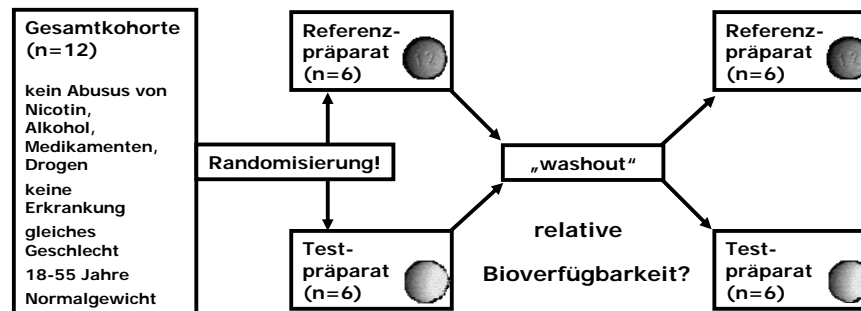
Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

Akzeptanzgrenzen bei Bioäquivalenzuntersuchungen



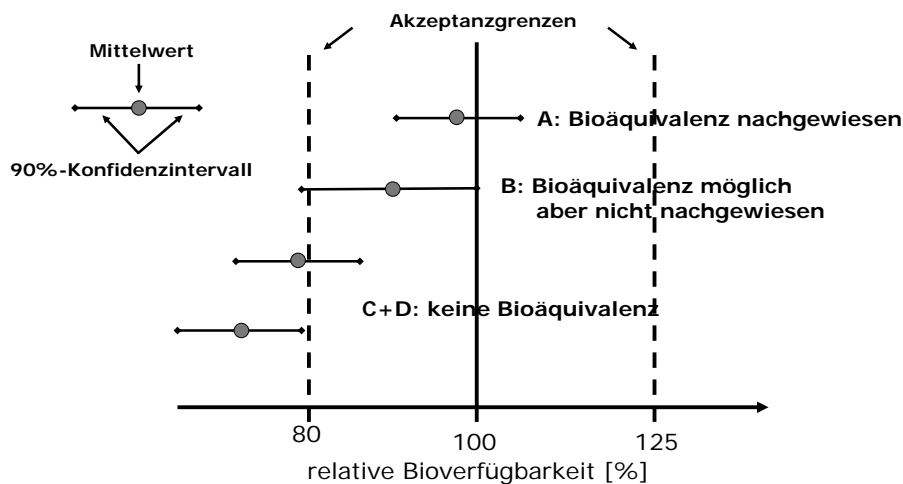
Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

Sorgfältige Planung der klinischen Studie zur Überprüfung der Bioäquivalenz (schnell freisetzende Arzneiform, einfache Kinetik, Mindestprobandenzahl)



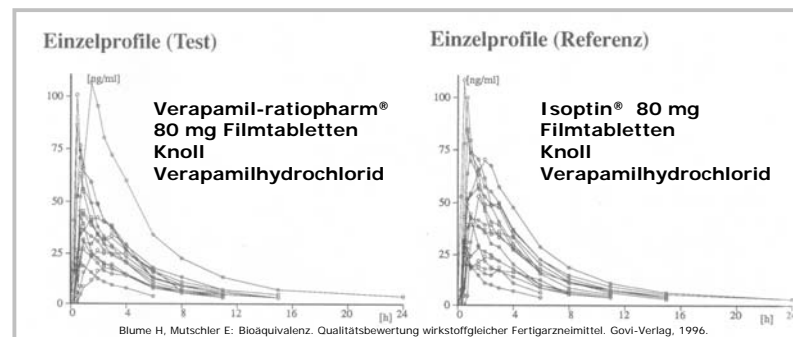
Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

Fallunterscheidungen für die Bioäquivalenzentscheidung



Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

Beispiel für Bioäquivalenznachweis

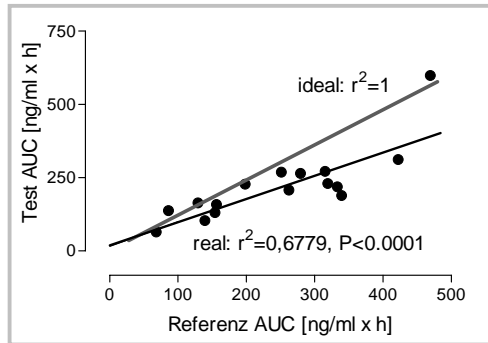


Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

AUC-Daten nach Gabe von Test und Referenz bei Verapamil 80 mg Filmtablette

(AUC in ng/ml x h)

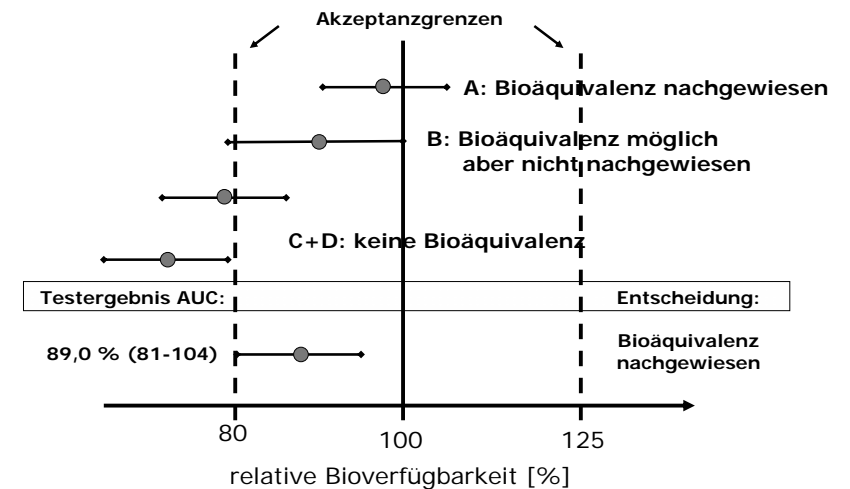
Proband	Test	Referenz
1	138	86
2	219	333
3	272	315
4	131	154
5	104	139
6	228	198
7	599	469
8	312	422
9	189	339
10	164	129
11	265	279
12	230	319
13	269	251
14	65	68
15	208	262
16	159	156



Relative Bioverfügbarkeit: 89 % (81-104)
 Relative C_{max}: 78-109 %
 t_{max}: 1,6 h (Test), 1,1 h (Referenz)

Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

Fallunterscheidungen für die Bioäquivalenzentscheidung



Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?



Der Nachweis der Bioäquivalenz ist ein wichtiges Kriterium um die Austauschbarkeit von Fertigarzneimitteln ohne Gefährdung des Patienten vornehmen zu können (Ausnahme „Biowaiver“).

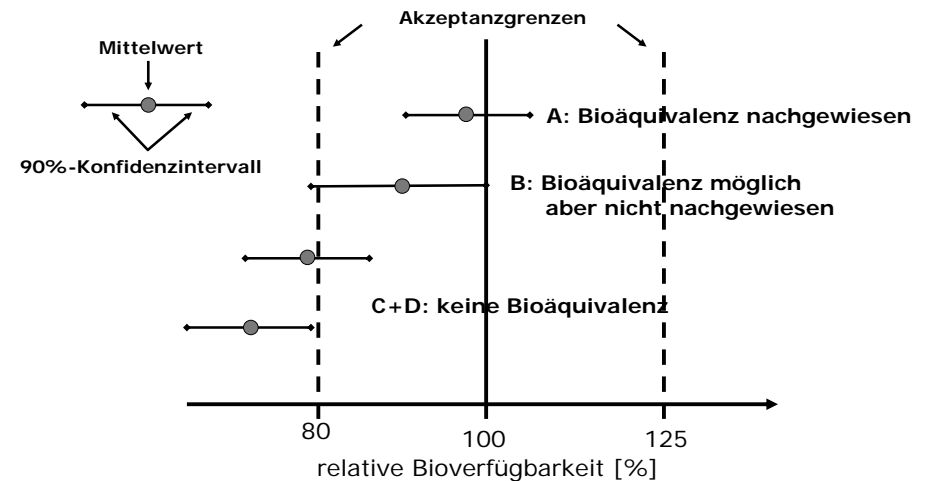


Dennoch, Generika werden nur gegenüber dem Originalpräparat geprüft, nicht gegeneinander.



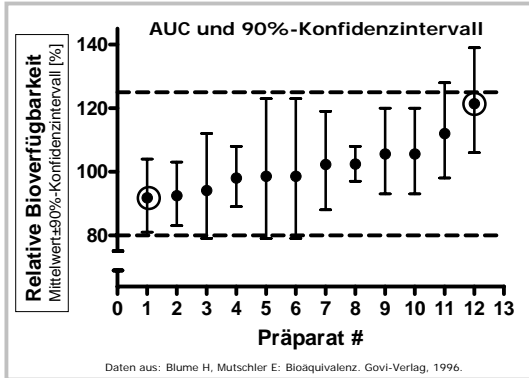
Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

Die Prüfung auf Bioäquivalenz für Generika untereinander: Alles ist möglich, nichts ist geprüft!



Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

Beispiele für Bioäquivalenznachweis bei Verapamil 80 mg Filmtabletten Generika (Referenz Isoptin® 80 mg)

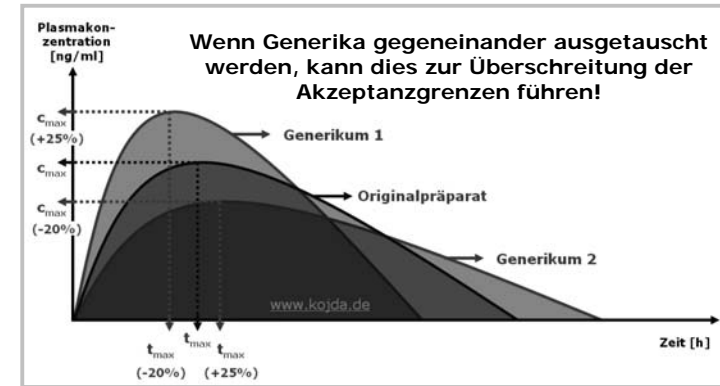


Präparat	Hersteller
Azupamil 80	Azuchemie
Cardiagutt 80	Engelhard
Cardioprotect 80	Efeka
durasoptin 80	Durachemie
VeraHexal 80	Hexal
Veramex 80	Labaz
Verapamil 80 mg	Sanol
Verapamil AL 80	Aliud
Verapamil OPT 80	Braun u. Herberg
Verapamil-ratiopharm 80	ratiopharm
Verapamil-Wolff 80	Wolff
Veroptinstada 80	STADAPharm

Daten aus: Blume H, Mutschler E: Bioäquivalenz. Govi-Verlag, 1996.

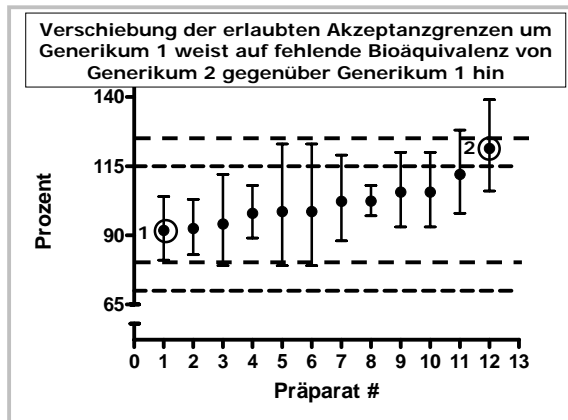
Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

Erlaubte Schwankungen bei Bioäquivalenzuntersuchungen



Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

Ein direkter Vergleich der relativen Bioverfügbarkeit verschiedener Generika ist nicht statthaft (unterschiedliche Probanden und Studienbedingungen)

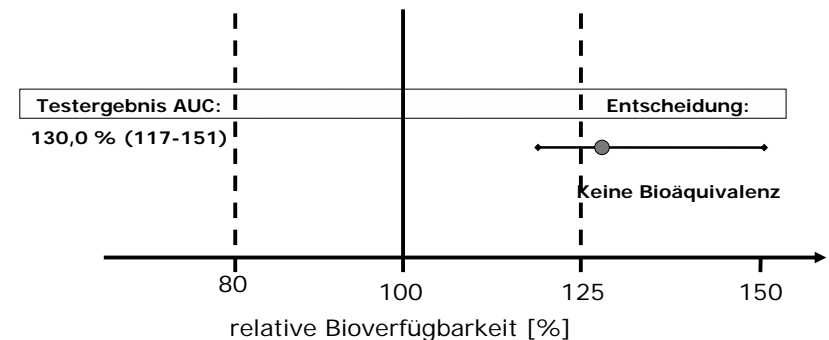


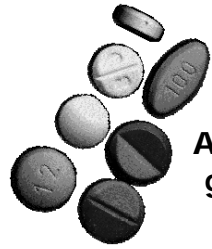
Echte Akzeptanzgrenze
 - - - - -
 kalkulierte Akzeptanzgrenze

Aut-Idem-Pflicht – Keine Bedenken?

Ein Berechnung der relativen Bioverfügbarkeit verschiedener Generika ist nicht statthaft (unterschiedliche Probanden und Studienbedingungen)

Berechnung beruht darauf, dass Generikum 1 als Referenzpräparat und Generikum 2 als Testpräparat definiert ist.





Aus Gründen der Arzneimittelsicherheit sollte gefordert werden, dass ein Generikum nur durch ein anderes Generikum ausgetauscht werden darf, wenn zwischen beiden Präparaten die Bedingung der Bioäquivalenz erfüllt ist. (Ausnahme „Biowaiver“).



Frage:

Kann man sagen, dass der Austausch von Generika gegen das Originalpräparat keinen Anlass zu Bedenken gibt?



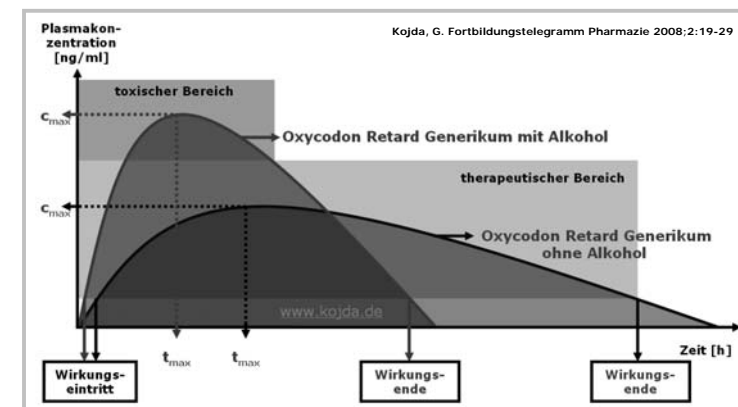
www.generika-apotheke.ch

Antwort:

Grundsätzlich ja, aber.....

- Bei speziellen pharmazeutischen Zubereitungen, wie orale Retard-Formulierungen oder transdermale therapeutische Systeme können bei Patienten nach dem Austausch Probleme auftreten, die bei Probanden unentdeckt blieben.
- Bei schwierig einzustellenden Therapien kann auch der Austausch eines Originalpräparates durch ein Generikum mit nachgewiesener Bioäquivalenz klinisch relevante Beeinträchtigungen des Therapieerfolges nach sich ziehen.

Die „Alkohohl-Dose-Dumping“ Problematik:
Ein Problem bei der Retardierung, welches dazu führt, dass Alkohol die Retardierung zerstört und Arzneistoff zu schnell freigesetzt wird.



Schwierig einzustellende Therapien

- Therapie der Epilepsie
- Therapie chronischer bzw. starker Schmerzen
- Therapie von Herzrhythmusstörungen
- Therapie venöser Thrombosen (antikoagulatorische Therapie)
- Therapie (systemisch) von Mykosen
- Therapie der HIV-Infektion
- Therapie von Tuberkulose und Malaria
- Therapie chronisch entzündlicher Erkrankungen
- Therapie der Schizophrenie
- Therapie der Depression (auch „burn-out“-Syndrom)

kojda.de

Fazit:

Am Beispiel der BTMs wird deutlich, dass ein konsequenter Austausch von Generika gegen das Originalpräparat bei sensiblen und nur mit größerem medizinischem Aufwand einstellbaren Pharmakotherapien zu besonderen Belastungen bei Patienten führen kann, u.a. weil oft eine Neueinstellung erforderlich wird.

Es erscheint für den behandelnden Arzt daher empfehlenswert eine sensible schwer einzustellende Therapie zu belassen (kein-Aut-Idem!) bzw. den Patienten komplett neu auf die Pharmakotherapie mit den jeweils rabattbegünstigten Generika einzustellen (kann theoretisch jedes Jahr passieren).

Auch Apotheker können den Austausch von z.B. Opioiden und Antiepileptika gegen rabattbegünstigte Generika ablehnen, wenn sich die daraus ergebende Behandlungsprobleme durch Beratung nicht lösen lassen („pharmazeutischen Bedenken“).

kojda.de

1. Jahrgang, Juli/August 2007, 75-87
 --- Rubrik Fortbildungsartikel ---

Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

Das FORTBILDUNGSTELEGRAMM PHARMAZIE (FORTE-PHARM) ist das erste für die Fortbildung zertifizierte Online-Fachmagazin rund um pharmazeutische Wissenschaften mit therapieorientiertem Schwerpunkt für die Apothekenpraxis.

Das FORTE-PHARM fühlt sich zuallererst den ApothekerInnen verpflichtet, die durch ihre Arbeit in öffentlichen Apotheken einen wichtigen Beitrag zur Gesundheitsversorgung der Bevölkerung in Deutschland leisten.

Zur Kontrolle der Unabhängigkeit, Qualität und Praxisrelevanz dient dem FORTE-PHARM ein Lektorat, welches aus unabhängigen Hochschul- bzw. Universitätsklinik-Experten sowie niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen besteht (peer-review).

Fortbildung verbessert die Versorgung von Patienten und damit letztlich von uns allen! Fortbildung darf deshalb nicht von monetären Interessen bestimmt werden. Deshalb verzichtet das FORTE-PHARM als universitäres und kostenloses Fortbildungsangebot auf Anzeigenkunden, Sponsoren und Autorenhonoreare.

Wenn Sie aktiv mitmachen möchten, d.h. Artikel, Fallberichte etc. beitragen, wenden Sie sich bitte an: kojda@uni-duesseldorf.de.

kojda.de