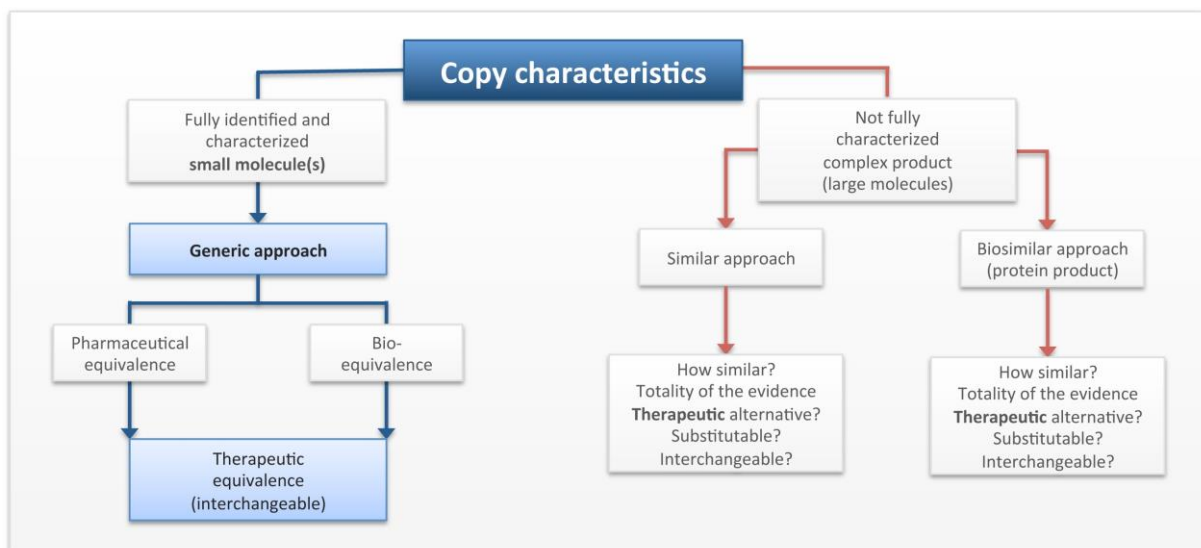


## BERICHT VOM 20. EXPERTENTREFFEN „PRO UND CONTRA“

### Austauschbarkeit von Arzneimitteln mit komplex zusammengesetzten Wirkstoffen (Non-biological complex drugs, NBCD)

Der Begriff „Non-biological complex drugs“ (NBCDs) war bis vor wenigen Jahren unbekannt. In der wissenschaftlichen Literatur taucht er erstmals im Jahr 2011 auf<sup>1</sup>, als Resultat eines 2009 im niederländischen Leiden abgehaltenen Workshops, bei dem diese Klasse von Arzneimitteln identifiziert und anerkannt worden war. Die Autoren dieses Artikels ordnen die NBCDs wie auch die Biologika den nicht vollständig charakterisierten komplexen Arzneiprodukten mit hohem Molekulargewicht zu, die sie den vollständig charakterisierten Arzneiprodukten aus kleinen Molekülen gegenüberstellen (Abb.1)<sup>2</sup>. Zur Unterscheidung von den Biologika heben sie aber hervor, dass NBCDs – selbst wenn sie manchmal noch komplexer als Biologika sind – keine Proteine und nicht biotechnologisch in lebenden Organismen hergestellt worden sind. Entsprechend divers sind die Arzneimittelgruppen, die der Wirkstoffklasse der NBCDs zugeordnet werden. Sie umfassen zum Beispiel liposomale Parenteralia wie Doxorubicin, Heparine, Eisen-Sucrose-Komplexe, Nanokristalle, Eisencarboxymaltose und Glatirameracetat.



Vgl. Schellekens H, Klinger E, Mühlenbach S, Brin JF, Storm G, Crommelin DJ. The therapeutic equivalence of complex drugs. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2011;59(1):176-83.

<sup>1</sup> Schellekens H, Klinger E, Mühlenbach S, Brin JF, Storm G, Crommelin DJ. The therapeutic equivalence of complex drugs. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2011;59(1):176-83.

<sup>2</sup> aus : de Vlieger JSB: Non-Biological Complex Drugs (NBCDS) and their follow-on versions: time for an editorial section. *GaBI online* 2 Nov 2015

## Bericht vom 20. Expertentreffen „Pro und Contra“

Aus der bemerkenswerten Stellung der NBCDs zwischen kleinen Molekülen und Biologika ergibt sich für die pharmazeutische und medizinische Praxis ein zentrales Problem:

Wie ähnlich sind NBCD-Nachfolgeprodukte im Vergleich zu ihren Originatoren?

Aus dieser Problemstellung leiten sich im Wesentlichen drei Fragen ab:

- Nach welchen Kriterien bzw. Guidelines sollen NBCD-Nachfolgeprodukte zugelassen werden?
- Können sie als therapeutische Alternative gelten?
- Sind sie als zugelassene Arzneimittel mit den Originator-Präparaten austauschbar?

Das 20. Expertentreffen „Pro und Contra“, das erstmals von der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPhG) in Kooperation mit dem House of Pharma & Healthcare auf dem Campus Westend der Goethe Universität Frankfurt durchgeführt wurde, widmete sich am 8. September 2016 in der über viele Jahre bewährten Moderation durch Henning Blume (SocraTec C&S, Oberursel) unter dem Titel „Austauschbarkeit von Arzneimitteln mit komplex zusammengesetzten Wirkstoffen“ zwar vor allem der dritten dieser Fragen, nahm als Voraussetzung für deren Diskussion in einer umfassenden Perspektive aber auch die beiden anderen Fragen in den Blick. Beispielhaft stellte das Round-Table-Gespräch die zwei Wirkstoffklassen der niedermolekularen Heparine und des Glatirameracetats auf den Prüfstand. Zur Debatte standen ihr Herstellungsprozess, ihre analytische Charakterisierung, ihre Pharmakokinetik, ihr klinisch-therapeutisches Profil und die für sie geltenden Anforderungen der Zulassungsbehörden.

Die Einordnung der niedermolekularen Heparine (*low molecular weight heparins* = LMWH) in die Gruppe des NBCDs wurde angesichts ihres biologischen Ursprungs aus Schweinemucosa von Susanne Alban (Universität Kiel) kritisch kommentiert. Allerdings soll der international eingeführte Name NBCDs diese Arzneimittel von den biotechnologisch hergestellten Produkten ("Biologicals") abgrenzen. Dennoch machte Henrike Potthast (BfArM, Bonn) darauf aufmerksam, dass LMWH aus Sicht der europäischen Zulassungsbehörde EMA als Biosimilars behandelt werden, was aus einem

produktspezifischen Concept Paper der EMA eindeutig hervorgeht. Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA stuft LMWH dagegen nicht als Biologika ein. Sie erteilte dementsprechend bereits 2010 auf dem Weg des Verfahrens einer bezugnehmenden Zulassung von Generika einem Nachahmerpräparat von Enoxaparin ohne Vorlage von klinischen Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten die Zulassung.

Henning Blume wies als deren Co-Autor in seiner Einführung auf die im Februar 2014 veröffentlichte revidierte Fassung der Leitlinie „Gute Substitutionspraxis“ der DPhG hin, deren 6. Kapitel eindeutig zu NBCDs Stellung nimmt: „Wegen der molekularen Komplexität dieser recht neuen Wirkstoffklasse rät die DPhG von einer Substitution ab.“ In Bezug auf die Nachahmerprodukte von dem NBCD Copaxone® mit dem Wirkstoff Glatirameracetat zur Behandlung der Multiplen Sklerose war dieser Rat damals noch verfrüht. Das Patent für Copaxone® lief zuerst in den USA im Mai 2014 aus, das erste von der FDA zugelassene Nachahmerpräparat Glatopa kam dort im Juni 2015 auf den Markt. Inzwischen hat auch die EMA in einem dezentralisierten Zulassungsverfahren ebenfalls ein Nachahmerpräparat mit dem Wirkstoff Glatirameracetat zugelassen. In Deutschland soll es, wie Blume zitierte, gemäß einer Ankündigung vom 1. September 2016 demnächst auf den Markt kommen. Das Problem der Austauschbarkeit dieses NBCDs wird sich also nun tatsächlich auch hierzulande zeitnah in der therapeutischen Praxis stellen, sagte Blume. Die betroffenen Patienten, Ärzte und Apotheker seien besorgt darüber, dass die Kostenträger auch in diesem Fall „in einer Substitution bis zum Beweis des Gegenteils kein Problem sehen“. Es sei deshalb besonders bedauerlich, dass kein Vertreter der Kostenträger der Einladung zu diesem Expertentreffen gefolgt sei, um sich der Diskussion zu stellen und ihre Position zu verteidigen. Auch Vertreter der Hersteller von Nachahmerprodukten nahmen an dem Treffen nicht teil.

**Herstellung: *The product is the process***

Dass der Herstellungsprozess das Produkt bestimmt, gilt für LMWH und Glatirameracetat (GA) genauso wie für Biologika, wenngleich beide Wirkstoffklassen völlig verschieden sind, die eine (LMWH) nicht klar charakterisierten biologischen Ursprungs, die andere (GA) aus klar definierten Ausgangssubstanzen chemisch synthetisiert.

## *Bericht vom 20. Expertentreffen „Pro und Contra“*

Joachim Burschäpers (sanofi, Frankfurt) betonte, dass jedes einzelne LMWH-Produkt einen „einzigartigen biologischen Fingerabdruck“ habe. Unfraktioniertes Heparin, das infolge der BSE-Krise nur noch aus der Darmmucosa von Schweinen gewonnen werden darf, ist ein Polysaccharid aus Glykosaminoglykanen. Zur Herstellung von LMWH wird es mit chemischen oder enzymatischen Verfahren aufgespalten, also depolymerisiert. Je nach Depolymerisationsmethode und Prozessführung (Temperatur, pH-Wert) entstehen unterschiedliche Produkte mit unterschiedlichen biochemischen Eigenschaften. Wichtigen Einfluss haben auch andere Prozessparameter, wie die Mischungsreihenfolge und Reaktionstechnik. Die LMWH sind also keine einheitliche Stoffklasse. Jedes Herstellungsverfahren führt letztlich zu einem ganz spezifischen Produkt.

Glatirameracetat sei entgegen seines vertrauten Klangs beileibe kein einfaches Salz eines kleinen Moleküls, sagte Manfred Schubert-Zsilavec (House of Pharma & Healthcare, Frankfurt). Es handele sich vielmehr um eine komplexe Mischung aus zahllosen Peptiden, die in einem fein gesteuerten chemischen Prozess aus den vier in einem bestimmten Verhältnis zugegebenen Aminosäuren Alanin, Glutaminsäure, Lysin und Tyrosin copolymerisiert werden. Das als Arzneimittel wirkende Gemisch könne bis zu einer Million verschiedener Polypeptide enthalten. Es ähnelte Bestandteilen der Myelinscheiden von Nervenfasern. Das erkläre wohl auch die Entwicklungshistorie des Präparates. Denn diese Peptidsequenzen seien ursprünglich entwickelt worden, „um in einem Tiermodell die Erkrankung zu erzeugen, die heute damit behandelt wird“. Der Herstellungsprozess sei so komplex, dass man ihn nicht ohne weiteres kopieren könne.

„Wie sorgen die Hersteller dafür, dass Wirkstoffcharge für Wirkstoffcharge konstant bleibt?“, fragte Henning Blume. „Ist es nicht so, dass die Kriterien des Herstellungsprozesses um so strenger festgelegt und überprüft werden müssen, je komplexer das Produkt ist?“

Für das LMWH Enoxaparin gebe es im Herstellungsprozess weit über 50 Kontrollpunkte, „um sicherzustellen, dass es auch reproduzierbar das Enoxaparin ist, das wir haben wollen“, sagte Burschäpers. Das sei ein sehr aufwändiger Prozess, der schon in den

Schlachthöfen anfangs und nach dem Heparin-Skandal des Jahres 2008 durch zusätzliche Prüfpunkte verschärft worden sei. Damals hatten chinesische Zulieferer eines amerikanischen Unternehmens in krimineller Absicht Heparin mit übersulfatiertem Chondroitinsulfat (OSCS) verschnitten, eine allergene Verunreinigung, die mit den zu dieser Zeit üblichen Qualitätskontrollen nicht nachweisbar war und weltweit Hunderte von Todesopfern forderte.

„Was ist, wenn ich als Hersteller bei kritischen Prozessparametern außerhalb der Spezifikation liege?“, fragte Blume. Der Originator könne das meist schnell erkennen und gegensteuern, weil er den Prozess genau kenne; dem Nachahmer, der nach bestem Wissen und Gewissen handelt, aber nicht jedes Detail kenne, falle das möglicherweise schwerer, veranschaulichte Susanne Alban (Universität Kiel) am Beispiel der Epoxide, die bei der LMWH-Produktion als unerwünschte hochreaktive Nebenprodukte entstehen können. Unter welchen Umständen das geschehe, wisse ein Nachahmer oft nicht genau. Er muss, wie Blume erinnerte, in einem *reverse engineering* zunächst das Endprodukt charakterisieren und von dort aus den Herstellungsprozess rückwärts aufzurollen, um *ab initio* zu beginnen.

Im Fall von Copaxone<sup>®</sup>, sagte Gerhard Tischler (Teva, Berlin), wisse man zwar, dass schon „leichte Abänderungen des Produktionsprozesses Toxizitäten hervorrufen könnten“. Wie der Produktionsprozess gesteuert und kontrolliert wird, um dies zu verhindern, konnte er jedoch nicht sagen. Bedauerlicherweise konnte keiner der Wissenschaftler, die an der Produktentwicklung von Copaxone<sup>®</sup> und der Etablierung von dessen Herstellungsprozess beteiligt waren und somit aus erster Hand hätten Auskunft geben können, an der Diskussion teilnehmen. So blieb auch die Frage ungeklärt, wieviele Änderungen es im Herstellungsprozess im Lauf der letzten 20 Jahre gegeben habe. Tischler betonte aber, dass man das Originalprodukt aus gutem Grund seit jeher nur an einem Standort, nämlich in Israel, wo es entwickelt wurde, herstelle.

### **Wirkstoffcharakterisierung: Möglichkeiten und Grenzen**

Gemäß der Rahmenmonographie des Europäischen Arzneibuchs sind LMWH mit einer großen Variabilität bezüglich ihrer Anti-FaktorXa-Aktivität und ihres

Molekulargewichtes definiert, betonte Susanne Alban (Universität Kiel). Die Faktor Xa-Aktivität sei als analytischer Maßstab aber nur „eine Notlösung oder Krücke“. Man behelfe sich dadurch mit einer Wertbestimmung statt einer Gehaltsbestimmung, man messe in Einheiten statt in Gramm. „Wir glauben zu verstehen, was bei den LMWH wirkt, wir wissen es aber nicht“. Die anti-Xa-Einheiten werden als Surrogatparameter verwendet, sie seien aber eine „black box“ und repräsentierten letztlich nur 10 – 15 % der LMWH-Aktivität, während der Rest nicht erfasst werde. Deshalb gebe es auch keine Korrelation zwischen der anti-Xa-Aktivität und der Wirksamkeit und Sicherheit von LMWH, wie der Heparinskandal belegt habe. Obwohl Heparin bereits vor 48 Jahren zum ersten Mal mittels NMR analysiert worden sei und es besonders in den vergangenen zehn Jahren große analytische Fortschritte gegeben habe, gelte bis heute: „no single technique is adequate to identify all LMWH peculiarities“<sup>3</sup>. Selbst bei dem am besten charakterisierten LMWH Enoxaparin sei die Molekülstruktur noch zu 30 % unbekannt.

Trotz der beachtlichen Erfolge in der Charakterisierung der chemischen Struktur könne man also beim zugelassenen Generikum "m-Enoxaparin" allenfalls von einer „pseudoexzellenten Übereinstimmung“ mit dem Originator sprechen und habe nur spärliche Kenntnisse über pharmakologische Konsequenzen und klinische Relevanz möglicher Abweichungen. Wenn der FDA für die Zulassung des Generikums limitierte Surrogatparameter ausgereicht hätten, dann müsse man fragen: Widerspricht das dann nicht dem precautionary principle, den Anforderungen der Pharmakovigilanz, und der Tatsache, dass die Zulassungsbehörden bei neuen Arzneimitteln Surrogatparameter ansonsten nur selten als Beleg der therapeutischen Wirksamkeit anerkennen?

Für die Zulassung des Glatirameracetat-Nachahmerproduktes Glatopa® hätten der FDA die vergleichende Evaluation von vier Kriterien ausgereicht, erläuterte Michael Lämmerhofer (Universität Tübingen): die Ausgangsmaterialien; die strukturellen Signaturen für Polymerisation, Depolymerisation und Reinigung; die physikochemischen Eigenschaften sowie die biologischen und immunologischen Eigenschaften.<sup>4</sup> Wolle man

---

<sup>3</sup> Guerrini M, Bisio A. Low-molecular-weight heparins: differential characterization/physicla characterization. *Handb Exp Pharmacol.* 2012; 207; 127-57

<sup>4</sup> Anderson J et al Demonstration of equivalence of a generic glatiramer acetate (Glatopa) *Journal of the Neurological Sciences* 359 (2015) 24-34

den Wirkstoff Glatirameracetat charakterisieren und mit einem ähnlichen oder einem Nachahmer vergleichen, dann stünden einem drei Strategien zur Verfügung: der Komplettabbau der Vergleichswirkstoffe durch Hydrolyse zum Nachweis, dass nur die fraglichen vier Aminosäuren enthalten sind; die Untersuchung der intakten Wirkstoffe, um deren durchschnittliches Molekulargewicht festzustellen und die Aufspaltung in Fragmente, die es einem erlaube, Peptide zu analysieren. Letztere Strategie verspreche am meisten Erfolg, denn in den Peptidsequenzen könnten sich am ehesten Unterschiede verbergen. Lämmerhofer stellte ein beeindruckendes Arsenal modernster analytischer Methoden vor, um molekulare Profile von Wirkstoffen wie Glatirameracetat zu erstellen. „Besonders die mehrdimensionale Chromatographie wird immer wichtiger werden.“ Man könne durch solche Methoden einen relativ klaren Eindruck davon gewinnen, ob zwei Peptidgemische einander ähnlich seien. Sie seien aber sehr aufwändig und man dürfe bezweifeln, ob sie für die Routineanalytik im Zuge der Qualitätskontrolle eines vermarkteten Fertigarzneimittels geeignet seien.

„Manche Wissenschaftler auf diesem Gebiet träumen davon, dass eine Qualitätskontrolle gar nicht mehr gebraucht werde, wenn es gelänge, den Herstellungsprozess so präzise zu steuern, dass eine bestimmte Qualität des Produktes dabei herauskommen muss“, gab Henning Blume zu bedenken. „Dann würde das Produkt letztlich durch den Prozess charakterisiert werden und dies durch analytische Verfahren unterstützt.“

### **Produktverhalten in vivo: Optionen der Pharmakokinetik**

Seinen Überblick über die Möglichkeiten der pharmakokinetischen Untersuchung von LMWH eröffnete Martin Lorenz (Sanofi, Frankfurt) mit einem Blick auf den bekannten Teil ihres Wirkmechanismus: Sie verstärken die Wirkung des endogenen Gerinnungshemmers Antithrombin III, der im Blut zirkuliert, bis zu 1000-fach. ATIII wiederum wirkt über die Hemmung der Faktoren Xa und IIa (Thrombin) der Blutgerinnungskaskade. Für die Bestimmung der Stärke dieser Hemmung gibt es einen internationalen Standard, mit dessen Hilfe man das System eichen und folglich die Aktivität eines unbekanntes LMWH messen kann. Wichtig sei auch das Verhältnis von

---

Xa/IIa-Inhibition. Für Enoxaparin liege es zwischen 3,3 und 5,3. Bei unfraktioniertem Heparin betrage es dagegen 1:1, was womöglich die geringere Blutungsgefahr bei Behandlung mit LMWH erkläre.

All diese Erkenntnisse dürften aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass LMWH einen multifunktionalen Wirkmechanismus hätten. Sie besitzen Wirkbestandteile, die über die ATIII-Aktivierung mit ihren Konsequenzen hinausgehen. So werde vermutet, dass der *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) für 20 bis 30% der LMWH-Wirkungen verantwortlich sei und sowohl die Blutgerinnung an initialer Stelle hemmen als auch entzündungshemmende Effekte haben könne. Er werde bisher in die Charakterisierung aber nicht einbezogen. Seine Sekretion sei aber signifikant unterschiedlich von denjenigen Molekülen der LMWH, die wegen bestimmter Pentasaccharidsequenzen über den ATIII-Pfad wirkten.

Nach heutigem Wissensstand sei also nur eine indirekte Bestimmung der Pharmakokinetik der LMWH über Surrogatparameter möglich. „Aber je nachdem, welchen Parameter ich messe, sehe ich auch dann nur einen bestimmten Ausschnitt aus der gesamten Pharmakokinetik, die ich eigentlich ermitteln will.“

Das Wirkstoffgemisch eines LMWH sei letztlich so komplex, dass eine umfassende Pharmakokinetik und pharmakologische Charakterisierung aller Wirkkomponenten zurzeit technisch nicht möglich ist, sagte Lorenz und schlussfolgerte: „Die therapeutische Äquivalenz – und damit auch die Austauschbarkeit von zwei LMWH in der Apotheke – kann daher nur dann erreicht werden, wenn identische Ausgangsmaterialien und Herstellungsverfahren verwendet werden.“

Kurzem Prozess machte Fritz Sörgel (IBMP, Heroldsberg) mit Blick auf die Pharmakokinetik von Copaxone®. Wenn man die Publikationen des Herstellers Teva lese, dann sei darin von 100.000 oder sogar einer Million verschiedener Peptide die Rede, die in dem Wirkstoffgemisch des Arzneimittels enthalten seien. „Solche Gemische kann man niemals genau analysieren“, sagte Sörgel. „Eine in-vivo-Analyse der Pharmakokinetik ist somit völlig ausgeschlossen.“



### **Klinische Performance und therapeutische Äquivalenz**

Aus der Sicht des Klinikers widersprach Sebastian Harder (Universität Frankfurt) seinen Vorrednern. Der Treiber der Wirkung der niedermolekularen Heparine sei „unzweifelhaft die Xa-Aktivität und die IIa-Aktivität“. Harder belegte das auch durch einen Vergleich mit direkten oralen Antikoagulantien (DOAK). Der direkte Faktor Xa-Inhibitor Rivaroxaban und Enoxaparin sind sich demnach hinsichtlich ihrer Wirkungen in der jeweiligen Prophylaxedosis sehr ähnlich, mit dem einzigen Unterschied, dass unter Rivaroxaban eine etwas geringere Inzidenz tiefer Venenthrombosen, unter Enoxaparin eine geringere Inzidenz von Blutungen vorkämen.

Die Faktor Xa-Aktivität sei ein etabliertes Surrogat der Wirksamkeit. „Ich würde nicht annehmen, dass große andere Effekte im Hintergrund zu dieser Wirksamkeit beitragen“. Der *tissue factor pathway inhibitor* zum Beispiel sei „etwas, was die FDA nicht hinter dem Ofen hervorlockt“. Die Behörde habe deutlich gesagt, dass TFPI-Profile für den Vergleich von LMWH-Originator und Nachahmer nicht „*substantiated*“ seien und keine klinische Relevanz hätten. „Auch ich selber bin in dieser Hinsicht skeptisch.“ Bis ihm jemand das Gegenteil beweise, halte er den Beitrag anderer LMWH-Bestandteile auf die Wirksamkeit („nicht auf die Sicherheit!“) für unwahrscheinlich.

Im Gegensatz zur FDA verlangt die EMA klinische Studien, am besten in Indikationen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit von Venenthrombosen, also zum Beispiel der Kniechirurgie. Solche Studien, vorwiegend exploratorischer Art mit kleinen Patientenzahlen, gibt es bisher vorwiegend in Brasilien. Sie zeigten faktisch keinen Unterschied zwischen originalen und nachgeahmten LMWH. „Aus den verfügbaren Daten sehe ich keinen wesentlichen Wirksamkeitsunterschied von generischem Enoxaparin“, sagte Harder. „Es wäre problematisch, zusätzliche klinische Studien zu verlangen.“ Es gebe genügend analytische Möglichkeiten, um relevante Unterschiede im Sinne der von der EMA geforderten „*sameness*“ aus dem Produktionsprozess heraus darzustellen. Ohnehin sollten aus dem Produktionsprozess resultierende Risiken vor dem klinischen Einsatz gefunden werden und sich nicht erst in klinischen Studien bemerkbar machen. Eine Patientenstudie wäre nach Ansicht Harders nur begründbar, wenn sie der Risikoabwehr dient. Dafür würde man aber – weil insbesondere die

heparininduzierte Thrombozytopenie nur selten auftritt – sehr hohe Patientenzahlen benötigen. Das wäre auch ethisch fragwürdig, weil es ja "nur" um den Vergleich mit einem preiswerteren Präparat gehe, das den teilnehmenden Patienten aber keinerlei Vorteile verspreche. Besser sei es, die Sicherheit in umfangreichen *post authorisation safety studies* (PASS) zu überprüfen.

Die Multiple Sklerose (MS) ist nach Aussage von Wolfgang Brück (Universität Göttingen) die Krankheit des jungen Erwachsenenalters, die am häufigsten zu dauerhafter Behinderung führt. Copaxone® ist für die Behandlung der Anfangsstadien der schubförmigen Multiplen Sklerose zugelassen (seit 1996 in den USA, seit 2001 in der EU). Die Zulassungsstudie zeigte in der Verum-Gruppe eine signifikante Reduktion der Schubrate um 29 Prozent gegenüber Placebo, allerdings in einer Studie mit insgesamt nur 252 Patienten. „Das wäre heute undenkbar“, sagte Brück. Die Zulassungsbehörden erwarten inzwischen mindestens die zehnfache Patientenzahl in einer solchen Phase-III-Studie.

Der genaue Wirkmechanismus des Wirkstoffs Glatirameracetats ist nicht bekannt. „Wir wissen ja nicht, was die tatsächliche aktive Komponente des Molekülgemischs ist“, hatte Gerhard Tischler (Teva, Berlin) gesagt. Wolfgang Brück führte drei mutmaßliche Wirkungen des Originator-Präparates an: eine periphere Immunmodulation, eine ZNS-Immunmodulation und eine Neuroprotektion. Dem liegt offenbar zugrunde, dass Glatirameracetat sich kompetitiv in die Bindung antigenpräsentierender Zellen einschalten und damit die in der Genese der Autoimmunkrankheit MS überschießende T-Zell-Antwort vom pro-inflammatorischen auf den anti-inflammatorischen Pfad verschieben kann.<sup>5</sup>

Als Kriterien zur Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit von Glatirameracetat könne man im Rahmen einer üblicherweise 2 Jahre andauernden Studie entweder den klinischen Parameter der Schubfrequenz oder die Krankheitsprogression durch

---

<sup>5</sup> Aharoni R. Immunomodulation neuroprotection and remyelination – The fundamental therapeutic effects of glatiramer acetate: A critical review. *Journal of Autoimmunity* 54 (2014); 81-92

Bestimmung der Zahl der neuronalen Läsionen mit bildgebenden Verfahren wie der Magnetresonanztomographie heranziehen.

Die sog. GATE-Studie, die als Grundlage für die Zulassung des ersten Glatirameracetat-Nachahmerpräparates diente, verwendete die Anzahl der Läsionen im MRT als primären Endpunkt. Sie war dreiarmlig angelegt und schloss über neun Monate hinweg insgesamt 794 Patienten ein, die entweder das Nachahmerpräparat (n=353), den Originator (n=357) oder Placebo (n=84) erhielten. Im Ergebnis zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit zwischen Originator und Nachahmer.<sup>6</sup> Er halte es jedoch für nicht gerechtfertigt, ein Nachahmerpräparat auf Basis solcher Daten zuzulassen, betonte Brück. Denn der prädiktive Wert der MRT-Befunde für die therapeutische Wirksamkeit von Glatirameracetat sei mindestens fragwürdig. Eine aussagekräftige Vergleichsstudie müsste seiner Ansicht nach die Frequenz der Schübe oder der Behinderungsprogression als primären Endpunkt verwenden und mindestens über zwei Jahre ausgedehnt werden. Um die Austauschbarkeit festzustellen, bräuchte man dann idealerweise noch eine *follow-up*-Studie mit *cross-over-design*.

Man müsse sich freilich in diesem Zusammenhang „ins Gedächtnis zurückrufen, dass wir hier eine *comparability exercise* machen, in die alle Parameter einfließen müssen“, erinnerte Theo Dingermann (Universität Frankfurt). Es gehe nicht an, nur auf die klinischen Daten zu schauen. „Wir haben hier zusätzlich die analytische Information, die man nicht unterschlagen darf, dass diese Moleküle (bzw. die komplexen Gemische) einander sehr ähnlich sind.“ Dennoch werde die Sachlage bei der Beurteilung der Äquivalenz von Glatirameracetat -Präparaten tatsächlich dadurch kompliziert, dass man pharmakokinetische Daten nicht erheben könne, entgegnete Henning Blume. Ihm sei dieser Punkt deswegen so wichtig, weil bekannt sei, dass PK-Studien in der Regel für Äquivalenzanalysen wesentlich aussagekräftiger seien als klinische Studien, die naturgemäß unschärfere Ergebnisse erbrächten.

Wenn man einen klinischen Vergleich zwischen Copaxone® und einem Nachahmerpräparat unternehme, meinte Sebastian Harder, dann müsse man nach den

---

<sup>6</sup> Cohen J et al. Equivalence of generic glatiramer acetate in multiple sclerosis. A randomized clinical trial. JAMA Neurology. 2015; 72 (12): 1433-1441

Guidelines in diese Studie auch einen Placeboarm einzuführen, um zu zeigen, dass für den Originator unter diesen Bedingungen die Wirksamkeit bestätigt werden kann. „Therapeutische Äquivalenz für ein Nachahmerpräparat im Vergleich zum Originator mit einer Studie nachzuweisen, in der die Wirksamkeit des Originators nicht bestätigt werden konnte, würde sonst bedeuten, dass man ein Nachahmerpräparat bekommt, dessen Wirksamkeit ebenfalls nicht bestätigt ist.“ Darüber hinaus stellte Sebastian Harder fest, dass im vorliegenden Fall die Datenlage der Zulassungsstudie von 1995 aus seiner Sicht ohnedies dürftig sei. Dem widersprach Wolfgang Brück insofern, als es auch nach der Zulassung Studien wie die Combi RX oder CONFIRM gegeben habe, „die für Copaxone® zweifelsfrei einen klaren Vorteil im Hinblick auf die Reduktion der Schubfrequenz gegenüber Placebo belegten“.

Friedemann Paul (Charité, Berlin) unterstrich, dass die MS eine chronische Krankheit und eine 9-Monatsstudie für die Zulassung eines Nachahmers seiner Ansicht nach „völlig ungeeignet“, ja „geradezu gefährlich“ sei. Theo Dingermann wiederum entgegnete, dass man hier durchaus dem „Regulativ der Regulatoren“ vertrauen könne, denen „ein *body of evidence* vorliegt, der uns nicht zugänglich ist“. Ob er auch vom Originator eine vollumfänglich neue Zweijahresstudie verlangen würde, falls dieser den Herstellungsprozess seines Glatirameracetat -Präparates änderte, wollte Henning Blume von Wolfgang Brück wissen. Dieser antwortete mit einem uneingeschränkten „Ja“.

### **Regulatorische Anforderungen**

Für die Zulassungsbehörden existiere die Kategorie NBCD bisher nicht, stellte Henrike Potthast (BfArM, Bonn) klar. „Aus regulatorischer Sicht prüfen wir auch nicht die Frage der Austauschbarkeit“. In Deutschland habe darüber der Gemeinsame Bundesausschuss zu entscheiden. Aus den Zulassungsstudien gehe die Austauschbarkeit jedoch nicht hervor, vor allem wenn es mehrere Nachahmerpräparate gebe, zu denen keine direkten Vergleiche vorlägen.

Für die EMA und die ihr zugeordneten nationalen Behörden kämen Heparine – im Gegensatz zur FDA – für eine generische Zulassung nicht in Frage (vgl. S.2).

Nachahmerpräparate von LMWH gelten für sie als Biosimilars, für die eine Austauschbarkeit per se ausgeschlossen sei. Folglich verlangten sie in der Regel klinische Studien zum Nachweis einer vergleichbaren Pharmakodynamik. Allerdings sehe die seit 2013 als Draft vorliegende *Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low molecular-weight-heparins EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007 Rev. 1* vor, dass auf klinische Studien in Ausnahmefällen verzichtet werden könne: *„The revised guideline states that biosimilars manufacturers would not have to conduct trials to show comparable efficacy to a reference product if similar efficacy can be ‘convincingly deduced’ from comparison of physiochemical characteristics, biological activity and potency and pharmacodynamic fingerprint profiles. The guideline does mention, however, that this scenario would be the exception to the rule, as the amount of ‘reassurance from analytical data and bioassays would be considerable’.“*

Anders als LMWH sei Glatirameracetat nach Auffassung der EMA „vermutlich als NBCD“ einzustufen. Eine produktspezifische Guideline sei nicht vorgesehen, vielmehr empfehle man den Herstellern von Nachahmerprodukten Hybridapplikationen gemäß Artikel 10(3) der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel vom 6. November 2001. Diese könnten, was den Nachweis der therapeutischen Äquivalenz betreffe, dem Ansatz für Biosimilars folgen. Dementsprechend sei die GATE-Studie nach Auffassung der EMA ausreichend für die Zulassung eines generischen GA-Präparates. Das gehe aus der Schlussfolgerung des *public assessment report* eindeutig hervor. Dort heiße es, das Generikum *„can be regarded as therapeutic equivalent to the reference product. Therapeutical equivalence’ means that the efficacy and safety of this hybrid formulation is similar to the efficacy and safety of the reference product. Agreement on this conclusion was reached between Member States.“*<sup>7</sup>

Insgesamt könne nicht oft genug gesagt werden, betonte Potthast, dass die Zulassungsbehörden „niemals nur separat auf eine klinische Studie oder einzelne Qualitätsparameter, sondern auf die *„totality of evidence“* schauen. Als generellen

---

<sup>7</sup> *Public assessment report NL/H/3212/001/DC. 6 June 2016, p.17*

regulatorischen Rat für Vergleichsstudien empfahl sie, immer „ein hohes Maß an Vorsicht walten zu lassen, bis wissenschaftlich aussagekräftige Daten vorliegen“.

### **Die Sicht dreier Stakeholder**

„Ich lehne die Umstellung von Patienten, die auf Copaxone® eingestellt sind und damit gute Erfahrungen gemacht haben, auf ein Nachahmerpräparat grundsätzlich ab“, sagte der Arzt Friedemann Paul (Charité, Berlin). Das Risiko einer Verschlechterung des Krankheitsverlaufs sei zu groß. Man dürfe nicht außer Acht lassen, dass es bei Patienten mit chronischen Erkrankungen oft auch einen starken Placeboeffekt ihrer Dauermedikation gebe. Dieser würde bei einer Umstellung entfallen. Differenzierter sei die Sachlage aus seiner Sicht bei der Neueinstellung von Patienten zu beurteilen. Aber auch dann müsse es mehr Daten geben, damit er ein Nachahmerpräparat wählen würde.

Der Apotheker Christian Ude (Darmstadt) schilderte die „aut-idem-Schwierigkeiten“, die in der Praxis regelmäßig auftreten, „wenn Sie bei der Einlösung eines Rezeptes per pop-up-Fenster zum Austausch aufgefordert werden“. Im Spannungsfeld zwischen der Furcht vor Regress und der therapeutischen Verantwortung sei es gerade in großen Apotheken, die auch viele PTA beschäftigten, eine Herausforderung „diejenigen Indikationen einzugrenzen, die aut-idem-Situationen ausschließen“. Zwar könne ein Apotheker pharmazeutische Bedenken reklamieren, primär sei es aber Aufgabe der Ärzte, ihre Verordnungen präzise genug zu treffen.

Im Namen der großen Gruppe von MS-Patienten erklärte Lothar Jungbluth (Obertreis), dass diese einen Austausch ihrer Dauermedikation mit einem Generikum nicht nur als problematisch ansehen, sondern mehrheitlich rundweg ablehnten. „Sie würden im Zweifelsfall sogar ihren Sparstrumpf anknabbern, um weiter mit dem Originalpräparat behandelt zu werden.“

### **Ausblick**

In der abschließenden Diskussion wurde deutlich, dass es einen „kardinalen Unterschied“ (Blume) beim Einsatz von LMWH und Glatirameracetat und damit

hinsichtlich ihrer Austauschbarkeit gibt. LMWH werden den meisten Patienten nur für eine Woche verabreicht. „Welches Produkt dafür verwendet wird, ist den Patienten relativ egal“ (Alban). Glatirameracetat dient dagegen der Langzeitbehandlung einer chronischen Krankheit. Wenn man durch Substitution das „fragile Gleichgewicht der ganzheitlichen Therapie beim Patienten stört“, riskiere man die Eskalation auf die nächste Therapiestufe mit Medikamenten, die 50 bis 60 % teurer seien (Tischler, Teva).

Wie soll man also mit Blick auf den Austausch verfahren?

Er sei kein Freund der Substitutionsausschlussliste, sagte Theo Dingermann. Er ärgere sich aber darüber, dass seitens der Kostenträger die ärztliche Freiheit „momentan massiv unterlaufen“ werde. „Der Arzt muss bei der therapeutischen Entscheidung im *driver seat* sitzen und die Ärzte müssen die Möglichkeit haben, auf der Basis ihrer Erfahrung mit den Präparaten zu verordnen.“

Henning Blume verteidigte die Ausschlussliste. „Sie soll ja bezwecken, dass die Regressdrohung wegfällt und der Arzt frei ist, zu entscheiden, ob er den Patienten umstellt oder nicht. Wenn es inhaltliche Argumente dafür gibt, dass man den gut eingestellten Patienten nicht einfach von einem Produkt auf das andere umstellen möchte, dann muss der Druck der Substitution vom Arzt und vom Apotheker genommen werden.“

„Wir befinden uns in einem Szenario, in dem *the product is the process* wirklich das Leitthema ist“, bilanzierte Blume. „Wir müssen bei komplex zusammengesetzten Arzneimitteln dafür sorgen, dass über den Prozess ein möglichst konsistentes Produkt entwickelt wird und dass die Zulassungsentscheidungen auf einer holistischen Betrachtung beruhen. Wenn aber der Zulassungsprozess die Austauschbarkeit nicht garantieren kann, dann muss man dem Arzt die Entscheidung für oder gegen eine Umstellung belassen - auch wenn es wichtig ist, das Gesundheitssystem finanzierbar zu halten. Wenn aber Argumente dagegen sprechen, ein Arzneimittel einfach mal gegen einen Nachahmer auszutauschen, dann muss man das im Sinne der Patienten deutlich sagen und für Regulierungen sorgen, die einen Substitutionszwang ausschließen.“