Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V.

DMSG, Bundesverband e.V. • Krausenstraße 50 • 30171 Hannover

Kompetenznetz Multiple Sklerose

Stellungnahme Medizin/Therapie Nr. 1 / 2017

Stellungnahme der Vorstände des Ärztlichen Beirates der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG), Bundesverband e.V. und des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS)

Informationen für MS Erkrankte zum Thema Nachahmer-Präparate und „Glatirameroide"

Hannover/München, 19.01.2017 – 15 Jahre nach der Zulassung von Glatirameracetat Handelsname Copaxone ®-20 mg in Europa ist das erste Generikum mit diesem Wirkstoff in den Handel gebracht worden. Die Vorstände des Ärztlichen Beirates der DMSG, Bundesverband e.V. und des KKNMS informieren im Folgenden über Nachahmer-Präparate und ziehen ein Fazit für die Anwendung komplexer Wirkstoffe, Generika und sogenannter „Biosimilars".

Neu entwickelte Medikamente sind zunächst durch Patente geschützt. Nach Auslaufen des Patentschutzes, frühestens 10 Jahre nach Zulassung des Originalpräparats, können Nachahmer-Präparate („Generika") auf den Markt gebracht werden. Als Generikum (Mehrzahl: Generika) wird eine wirkstoffgleiche Kopie eines bereits unter einem Markennamen zugelassenen Medikaments mit einem chemischen Wirkstoff bezeichnet. Generika sind kostengünstiger als Originalpräparate und können somit zur Kostendämpfung im Gesundheitssystem beitragen. Seit einigen Jahren gibt es auch Nachahmer-Präparate von Medikamenten mit biologischen Wirkstoffen wie z. B. den Interferonen. Diese werden „Biosimilars" genannt, da biologische Wirkstoffe mit Hilfe von lebenden Zellen hergestellt und von den Nachahmer-Firmen nur ähnlich, aber nicht wie Generika genau gleich produziert werden können. Für Biosimilars gibt es in Europa spezielle Zulassungsregelungen.

©DMSG Bundesverband e.V., Hannover, Januar 2017

Aktuelle Beispiele für Nachahmer-Präparate in der MS-Therapie sind die sogenannten „Glatirameroide“, deren Hersteller sich nach dem Auslaufen des Patentschutzes für das Originalpräparat Copaxone® 20mg (Glatirameracetat der Firma Teva) um Marktzulassung bemühen. In Deutschland wurde ein derartiges Nachahmer-Präparat kürzlich unter dem Handelsnamen Clift® zugelassen.

Bei der Bewertung der Glatirameroide betreten die Zulassungsbehörden ähnliches Neuland wie vor 10 Jahren mit den Biosimilars, weil Glatirameracetat Besonderheiten aufweist. Deren exakte chemische Zusammensetzung ist nämlich nicht bestimmbar. Es handelt sich vielmehr um ein von Zufällen im Herstellungsprozess abhängiges, komplexes Gemisch aus kurzen Eiweißmolekülen (Peptiden). Durch standardisierte, nicht veröffentlichte Herstellungsbedingungen wird dabei so gut wie möglich sichergestellt, dass die aus dem jeweiligen Herstellungsprozess hervorgehenden „Zufallsprodukte“ eine annähernd gleichbleibende Zusammensetzung und Qualität haben. Deshalb werden Copaxone® und entsprechende Nachahmerpräparate als sog. „non-biological complex drugs“ (NBCD) bezeichnet.

Für die Hersteller von Nachahmer-Präparaten von Copaxone® ergeben sich daraus besondere Herausforderungen. Obwohl ihnen der genaue Herstellungsprozess von Copaxone® unbekannt ist, müssen sie Produkte liefern, die einerseits eine zu Copaxone® gleichwertige („äquivalente“) Zusammensetzung aufweisen, und andererseits, wie Copaxone®, in weitestgehend gleichbleibender Qualität produziert werden.

Den Zulassungsbehörden sind diese Besonderheiten selbstverständlich bekannt. Deswegen wurde für Clift® nicht nur der Nachweis möglichst gleichwertiger Zusammensetzung gefordert, sondern zusätzlich auch der Nachweis gleichwertiger Wirksamkeit in einer klinischen Studie. Hier unterscheiden sich die Anforderungen von denen klassischer Generika, die eine einfache chemische Zusammensetzung aufweisen und für deren Zulassung oftmals lediglich der Nachweis chemischer Gleichheit und vergleichbarer Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs, jedoch keine zusätzlichen klinischen Studien verlangt werden.

Um die Zulassung von Clift® zu erreichen, legte der Hersteller eine klinische Studie mit insgesamt 794 Teilnehmern vor, die über 9 Monate entweder mit Clift® 20mg subkutan (335 Teilnehmer), Copaxone® (357 Teilnehmer) 20mg subkutan, oder einem Scheinmedikament (Placebo; 84 Teilnehmer) behandelt wurden. Primäre Zielgröße der Studie war der Einfluss der jeweiligen Therapien auf die mittlere Anzahl kontrast-aufnehmender (KM) Läsionen in der Kernspintomographie des Gehirns in den Monaten 7, 8 und 9. Im Anschluss an die 9-monatige Doppelblindphase wurden 728 Patienten in einer offenen (d.h. nicht „geblindeten“) Anschlussstudie für weitere 15 Monate nur mit Clift® 20mg behandelt. In dieser mit dem Kürzel „GATE“ benannten Studie zeigte sich unter Clift® eine ähnliche Verringerung der KM-aufnehmenden Herde wie unter Copaxone®. Im Vergleich zur Placebogruppe zeigten beide Therapiegruppen eine

©DMSG Bundesverband e.V., Hannover, Januar 2017

Reduktion Kontrastmittel-aufnehmender Läsionen um ca. 50%, allerdings zeigte sich kein Unterschied im Hinblick auf die Schubrate. Allerdings wurde die GATE-Studie von mehreren Seiten kritisiert, u.a. deshalb, weil in diesem relativ kurzen Zeitraum weder Copaxone® 20mg noch Clift® 20mg einen Effekt auf die Schubrate zeigten, der jedoch aus früheren Studien mit Copaxone® 20mg zu erwarten gewesen wäre. Andererseits weiß man, dass bei der MS die Kernspintomographie Medikamenteneffekte empfindlicher anzeigt als rein klinische Beobachtungswerte. Somit könnte die Diskrepanz auch durch die relativ kurze Beobachtungsdauer der Studie erklärt werden.

Weitgehende Einigkeit besteht in der Einschätzung, dass die GATE-Studie keinesfalls die Erstzulassung eines neuen Präparates für die MS Therapie rechtfertigen würde. Aktuelle Daten der weiterführenden GATE-Expansionsstudie in der alle Teilnehmer, wenn nicht schon in der ersten Studienphase geschehen, auf Clift® 20mg wechselten, zeigen eine anhaltende Wirksamkeit über zwei Jahre sowie eine erhaltende Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Wechsel von Original- auf das Nachahmer-Präparat. Allerdings handelt es sich bei Clift® um ein Nachahmer-Präparat, für das die Behörden die Hürden der „Beweislast“ niedriger legen. Aus den oben genannten Gründen brachte jedoch der Nachweis der „Gleichwertigkeit“ von Copaxone® und Clift® bisher ungekannte Herausforderungen mit sich. Hier sind trotz der vorliegenden Daten Studien mit klinischen Endpunkten und ausreichender Studiendauer zu bevorzugen. Letztlich hatten die Behörden die genannten Aspekte (plausibel erachtete Gleichwertigkeit in Zusammensetzung, Qualitätsstandards des Herstellungsprozesses und klinische Wirksamkeit) abzuwägen und in ihrer Gesamtheit zu betrachten.

Fazit:

1. MS-Erkrankte sollten über die Hintergründe des Zulassungsverfahrens von Nachahmer-Präparaten informiert sein.
2. Bei herkömmlichen Generika mit einfachen chemischen Wirkstoffen sind Apotheken zur Abgabe des preisgünstigen Arzneimittels verpflichtet, wenn die Ärztin oder der Arzt auf dem Rezept den Ersatz durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht ausgeschlossen hat („Aut-idem Regelung“; „aut idem“ bedeutet auf Lateinisch: „oder das Gleiche“). Bei hochkomplexen Substanzen, wie bei „non-biological complex drugs“ und Biosimilars ist ein solcher Automatismus nicht angebracht. Daher sollten MS-Erkrankte entsprechende Verordnungen immer mit ihrem Arzt oder Ärztin besprechen. Wie bei jeder anderen MS Therapie sind gute Informationen und das Einverständnis des oder der Betroffenen eine Selbstverständlichkeit.
3. Es ist zu begrüßen, dass zumindest die deutschen und europäischen Behörden versuchen, den Besonderheiten komplexer Arzneimittel Rechnung zu tragen, indem sie von den Herstellern der Nachahmer-Präparate nicht nur den Nachweis hinreichend plausibler Gleichwertigkeit der Zusammensetzung, sondern auch klinische Studien bezüglich Wirksamkeit und Risiken fordern.

©DMSG Bundesverband e.V., Hannover, Januar 2017

4. Am Beispiel komplexer Wirkstoffe wie bei Copaxone® und Clift® wird aber auch deutlich, dass hierfür die Regelungen für Generika nicht ausreichen, sondern analoge Regelungen wie für Biosimilars zur Anwendung kommen müssen. Auch die Regelungen für Biosimilars sollten dem aktuellen Stand der Therapieforschung entsprechen und international einheitlich angewandt werden.

Federführender Autor für den Vorstand des Ärztlichen Beirates
Prof. Dr. med. Reinhard Hohlfeld
Vorsitzender des Ärztlichen Beirates im DMSG-Bundesverband
Direktor des Instituts für Klinische Neuroimmunologie, Klinikum der LMU München Großhadern

Hannover, den 19. Januar 2017

Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft
Bundesverband e.V.
Krausenstr. 50
30171 Hannover

Tel.: 0511 / 9 68 34 0
Fax: 0511 / 9 68 34 50

E-Mail-Adresse: dmsg@dmsg.de
Internet: www.dmsg.de

Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose
Klinikum rechts der Isar der TUM
Einsteinstraße 1
81675 München

Tel.: 089 / 4140 7973
Fax: 089 / 4140 4655

Internet: www.kompetenznetz-multiplesklerose.de

©DMSG Bundesverband e.V., Hannover, Januar 2017