Ist es möglich, gut beforschte Phytopharmaka zu kopieren?

KFN-Pressekonferenz

7. Dezember 2016

Prof. Theo Dingermann
Institut für Pharmazeutische Biologie
Biozentrum
Max-von Laue-Str. 9
60438 Frankfurt am Main
Dingermann@em.uni-frankfurt.de

www.goethe-universitaet.de

Alle reden von der Kopie

Generika waren gestern

Biosimilars sind heute.

Wie steht es eigentlich mit
Phytogenerika oder **Phytosimilars**?

Alle reden von der Kopie

Tatsächlich drängen Präparate in den Markt, die den Eindruck erwecken, Kopien hochattraktiver Phytopharmaka zu sein.

Alle reden von der Kopie

GOETHE UNIVERSITÄT FRANKFURT AM MAIN

Die Kopie

1 überzogene Tablette enthält: Enzianwurzel-Pulver 12 mg, Eisenkraut-Pulver 36 mg, Gartensauerampferkraut-Pulver 36 mg, Holunderblüten-Pulver 36 mg, Schlüsselblumenblüten-mit-Kelch-Pulver 36 mg;

Das Original

1 überzogene Tablette enthält: Eisenkraut, gepulvert 36mg; Enzianwurzel, gepulvert 12mg; Gartensauerampferkraut, gepulvert 36 mg; Holunderblüten, gepulvert 36mg; Schlüssel-blumenblüten mit Kelch, gepulvert 36 mg.

Alle reden von der Kopie

Die Kopie	Das Original
ist ein traditionelles pflanzliches Arzneimittel zur Unterstützung der Schleim-lösung bei Erkältungen mit Schnupfen.	wird angewendet bei akuten und chronischen Entzündungen der Nasenneben-höhlen.
Das Arzneimittel ist ein traditionelles Arzneimittel, das ausschließlich auf Grund langjähriger Anwendung für das Anwendungsgebiet registriert ist.	Zulassungsnummer 34650.01.00

Das heterogene Produktbild

Alle diese Produkte, sind sie auch noch so unterschiedlich, werden von Patienten wie Verbrauchern in erster Linie oder sogar ausschließlich über die als Rohstoff eingesetzten Arzneipflanzen wahrgenommen.

Das heterogene Produktbild

Dies kann dem hohen ethischen Anspruch qualitativ hochwertiger und vielmals sorgfältig getesteter Präparate nicht gerecht werden.

Zulassungssystematik

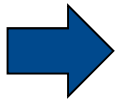
Grundsätzlich werden pflanzliche Arzneimittel in den gleichen Zulassungsverfahren bewertet wie chemisch-definierte Arzneimittel.

Jedoch sind unterschiedliche Verfahren möglich, um eine Verkehrsfähigkeit für ein Produkt zu erlangen.

Der Vollantrag

Zulassung basiert auf vollständigen präklinischen und klinischen Berichten zu präparatespezifisch durchgeführten Untersuchungen zum Beleg der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit im beantragten Anwendungsgebiet.

Dieses Verfahren hat wegen seiner hohen Anforderung kaum Relevanz für die Marktzulassung der oben genannten Arzneimittel.

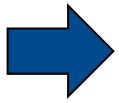


Zulassung

Zulassung „well established use“

Der Antragsteller ist **nicht verpflichtet**, die Ergebnisse eigener präklinischer oder klinischer Versuche vorzulegen, wenn die Wirkstoffe des Arzneimittels für mindestens zehn Jahre allgemein medizinisch verwendet wurden und eine anerkannte Wirksamkeit sowie einen annehmbaren Grad an Sicherheit aufweisen.

In diesem Fall werden die Ergebnisse dieser Versuche durch eine einschlägige wissenschaftliche Dokumentation ersetzt.

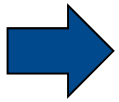


Zulassung

Registrierung „traditional use“

Für traditionelle pflanzliche Arzneimittel, für die der Wirksamkeitsbeleg nicht ausreichend erbracht werden kann, ist ein vereinfachtes Registrierungsverfahren etabliert.

Hier treten bibliographische Angaben über eine 30-jährige medizinische Verwendung („traditional use“) an die Stelle des Wirksamkeitsbeleges.



Registrierung

Zulassung vs. Registrierung

Dies macht deutlich, dass sich die Basis für die Verkehrsfähigkeit eines Phytopharmakons deutlich unterscheiden kann.

Und das hat Auswirkungen auf den therapeutischen Wert, den ein Phytopharmakon für sich beanspruchen kann.

Akzeptabel, wenn auch nicht zwingend sinnvoll …

… ist dies für registrierte Phytopharmaka auf Basis des „traditional use“.

Hier beziehen sich die Hersteller in aller Regel auf Drogenmonographien, die unabhängig vom konkret vorliegenden Extrakt erarbeitet wurden.

Zugelassene Phytopharmaka hingegen …

… basieren nicht nur auf einem deutlich umfangreicheren Unterlagensatz.

Aufgrund der Erkenntnisse aus klinischer Forschung sind derartige Phytopharmaka auch deutlich zuverlässiger wirksam als registrierte Präparate.

Dazu trägt auch bei, dass zugelassene Phytopharmaka als Wirkstoffe meist Spezialextrakte enthalten (z.B. EGb761, STW 3-VI, BNO 1055).

Hinter einem solchen Code steht ein strikt einzuhaltendes Spezifikationswerk, das die Voraussetzung dafür bildet, klinische Studien sinnvoll mit dem Spezialextrakt durchführen zu können.

Lässt sich ein komplexes Phytopharmakon prinzipiell kopieren?

GOETHE UNIVERSITÄT FRANKFURT AM MAIN

Derzeit sicherlich nicht!

Dem trägt auch die Aufsichtsbehörde Rechnung, die der vermeintlichen Kopie eines zugelassenen, komplexen Phytopharmakons nur eine Registrierung zubilligt.

Dies mag überraschen …

… denn offensichtlich ist es bei gentechnisch hergestellten Medikamenten möglich, diese in Form der Biosimilars so zu kopieren, dass sie von der Zulassungsbehörde als zum Original gleichwertig eingestuft werden.

Sind Phytopharmaka komplexer als rekombinante Wirkstoffe?

GOETHE UNIVERSITÄT FRANKFURT AM MAIN

Offensichtlich JA!

Zwar galt und gilt auch für Biologicals das Paradigma „the product is the process“, was bedeutet, dass das Produkt auf einem ganz speziellen, genau definierten Herstellungsprozess beruht, der sich ebenfalls nicht von einem Nachahmer kopieren lässt.

Jedoch lassen sich die gentechnisch hergestellten Moleküle heute extrem viel exakter analysieren und charakterisieren, als das noch vor wenigen Jahren möglich war.

Sind Phytopharmaka komplexer als rekombinante Wirkstoffe?

GOETHE UNIVERSITÄT FRANKFURT AM MAIN

Phytopharmaka hingegen sind wegen ihrer komplexen Zusammensetzung noch einmal anspruchsvoller zu analysieren, als das für Biologicals der Fall ist.

Schwerer wiegt hingegen, dass man bei den Phytopharmaka anders als bei den Biologicals das wirksamkeitsbestimmende Prinzip in der Regel nicht oder nicht ausreichend kennt.

Dies macht es unmöglich, pharmakokinetisch/pharmako-dynamische (PK/PD) Vergleichsuntersuchungen zwischen Original und Kopie durchzuführen. Diese bilden jedoch einen sehr zentralen Teil bei der Bewertung eines Biosimilars im Vergleich zum Original.

Das Fazit

Derzeit, so das Fazit der aktuellen Situation, lassen sich Phytopharmaka nicht kopieren.

Dem trägt auch die Zulassungsbehörde Rechnung.

Und erfreulicherweise ist das auch transparent belegt, indem nämlich das Original auf Basis einer Zulassung, die vermeintliche Kopie jedoch registriert im Markt ist.