

KKNMS News: Generika in der MS Therapie

In Deutschland sind in diesen Tagen die ersten generischen MS Medikamente mit dem Wirkstoff Dimethylfumarat zugelassen worden - sie werden sukzessive als preisgünstigere Alternativen zum Originalpräparat Tecfidera® in den Apotheken verfügbar sein. Darüber hinaus ist auch der S1P-Rezeptor-Modulator Fingolimod generisch geworden und weitere Wirkstoffe werden in den nächsten Jahren folgen. Das stellt eine neue Situation in der MS Therapie dar, die bisher in Deutschland fast ausschließlich mit Patent-geschützten Originalpräparaten durchgeführt wurden. Das krankheitsbezogene Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose (KKNMS) sieht sich daher veranlasst diese Entwicklung zu kommentieren und einzuordnen.

Neue Arzneimittel sind für einige Jahre durch ein Patent geschützt, um den Aufwand für Forschung und Entwicklung eines neuen Medikamentes zu würdigen. Aufgrund des Patentschutzes darf das Originalpräparat für bis zu 20 Jahre nicht durch andere Pharmaunternehmen nachgebaut und vermarktet werden. Wenn der Patentschutz aber abgelaufen ist - und das ist jetzt bei einigen MS Medikamenten der Fall - dann können sog. Generika auf den Markt kommen.

„Als Generika werden Nachahmerpräparate eines chemisch bzw. synthetisch hergestellten Originalpräparates bezeichnet, die eine identische Kopie des bereits zugelassenen Arzneimittels (Originalpräparats) darstellen“, so Prof. Dr. Ralf Gold, Vorstandmitglied des KKNMS. Dabei können sich die Generika in Form, Farbe und Hilfsstoffen vom Originalpräparat unterscheiden, jedoch müssen Wirkstoff und Darreichungsform identisch sein. Abzugrenzen von den Generika sind die sog. Biosimilars und NBCDs (Non-Biological Complex Drugs), wie die Nachahmerpräparate von komplexeren, hochmolekularen Arzneimitteln genannt werden, von denen im Gegensatz zu den niedermolekularen und strukturell einfachen Generika auch meist keine identischen Kopien hergestellt werden können.

Wesentlich für die Zulassung eines Generikums ist die Pharmakokinetik, also wie schnell der Wirkstoff im Vergleich zum Originalpräparat ins Blut übertritt und in welcher Konzentration er für welchen Zeitraum im Blut verbleibt. Dies wird als „Bioäquivalenz“ bezeichnet und muss vom Hersteller anhand von Studien nachgewiesen werden. Arzneimittel gelten als bioäquivalent, wenn sie sich bezüglich ihrer Bioverfügbarkeit und der Geschwindigkeit der Resorption nicht bzw. nur wenig ($\leq 20\%$) unterscheiden. Hierzu wird die Plasmakonzentrationszeitkurve bewertet, die Auskunft über die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die Zeit zwischen Applikation und Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) gibt. Therapeutische Äquivalenz wird angenommen, wenn innerhalb eines 90 %-Konfidenzintervalls die Bioverfügbarkeit eines Generikums innerhalb von 80 % bis 125 % der Bioverfügbarkeit des Referenzarzneimittels liegt.

Aufgrund dieses erlaubten Streubereichs bei den pharmakokinetischen Parametern ist der Einsatz von Generika in der Vergangenheit vor allem bei der Behandlung der Epilepsie bemängelt worden. Zum einen, weil die pharmakokinetische Bewertung von Einzeldosen bei einer kleinen Anzahl gesunder junger Freiwilliger nicht der typischen Population von Epilepsiepatienten mit entsprechenden Komorbiditäten entspricht, zum anderen, weil ein Wechsel zwischen Generika, von denen das eine am unteren und das andere am oberen Rand des Akzeptanzbereichs zugelassen wurde, zu Problemen führen kann. Fallberichte über Durchbruchsanfänge deuten darauf hin, dass

trotz Bioäquivalenz die therapeutische Äquivalenz nicht gegeben ist, was bei Epilepsiepatienten zu erheblichen Konsequenzen führen kann. „Es ist allerdings fraglich, ob die Kritik zum Generika-Einsatz bei der Epilepsie auf die MS übertragen werden kann, bei der die mittel- bis langfristige immunbiologische Wirkung im Vordergrund steht, und die Pharmakokinetik eines Wirkstoffes u.U. für die Wirkung des Arzneimittels nicht die überragende Bedeutung hat wie in der Epileptologie“, so Dr. Boris Kallmann, niedergelassener Neurologe in Bamberg mit MS Schwerpunktpraxis und Mitglied des Fachausschuss Versorgung und Therapeutika des KKNMS.

Generika können aufgrund ihrer fehlenden Entwicklungskosten zu einem niedrigeren Preis abgegeben werden und entlasten damit das Gesundheitssystem. In vielen Fällen werden die Generika zudem von Tochterunternehmen des Originalherstellers in den gleichen Produktionsstätten und unter gleichen Bedingungen produziert, sodass i.d.R. von einem identischen Arzneimittel ausgegangen werden kann. Darüber hinaus werden Generika genauso umfangreich behördlich kontrolliert wie das Original. Somit ist die Einführung von Generika in die MS Therapie grundsätzlich zu begrüßen.

Zunächst werden Generika des Wirkstoffes Dimethylfumarat (Original: Tecfidera®) aber auch von generischem Fingolimod (Original: Gilenya®) sowie Biosimilars zu Natalizumab (Original: Tysabri®) erwartet. Mit der Markteinführung kann es dazu kommen, dass Neurolog:innen die Umstellung auf ein Generikum empfehlen bzw. von Anfang an ein Generikum verordnet wird. Da Apotheken verpflichtet sind die ärztliche Verordnung dahingehend zu überprüfen, ob rabattierte oder preisgünstigere Alternativen zur Verfügung stehen, kann es auch passieren, dass ein Originalpräparat, das schon länger angewendet wird durch ein Generikum ersetzt wird. Aus wissenschaftlicher Sicht sieht das Kompetenznetzwerk - wie bereits ausgeführt - keine tiefgehenden Probleme. „Man sollte aber bedenken, dass gerade bei chronischen Erkrankungen wie der MS ein unvorhergesehener Wechsel des Präparates zu Verunsicherung und Vertrauensverlust führen kann, was sich ggf. nachteilig auf die Adhärenz auswirkt“, so Prof. Aiden Haghikia, Direktor der Neurologischen Klinik der Universität Magdeburg und Mitglied im Fachausschuss Versorgung und Therapeutika des KKNMS, „zumal die Verwendung von Generika bei der MS aktuell noch ein Novum darstellt“.

Daher ist nach Markteinführung der ersten Generika in diesen Tagen eine gute Kommunikation zwischen Arzt und Patient über dieses Thema wichtig: Ein Wechsel von einem Originalpräparat zu einem Generikum oder in Zukunft auch von einem Generikum zu einem anderen sollte nur im Einverständnis und mit Wissen von Arzt und Patient erfolgen. Erhalten Patient:innen in der Apotheke, etwas anderes (z.B. ein Generikum) als das, was sie erwarten, sollten sie sich an Ihre Neurolog:innen wenden. Mittelfristig ist zu erwarten, dass sich Neurolog:innen und Patient:innen an den Einsatz von Generika auch bei der MS gewöhnen werden.

Das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) ist eines von bundesweit 21 Kompetenznetzen in der Medizin, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung initiiert wurden. Sie alle verfolgen das Ziel, Forscher zu spezifischen Krankheitsbildern bundesweit und interdisziplinär zu vernetzen, um einen schnellen Transfer von Forschungsergebnissen in die Praxis zu ermöglichen. Der Fokus der aktuellen KKNMS-Projekte liegt auf der langfristigen Verbesserung der MS-Diagnose, -Therapie und -Versorgung. Die Geschäftsstelle ist am Universitätsklinikum Münster angesiedelt. www.kompetenznetz-multiplesklerose.de