

## **Ist es möglich, gut beforschte Phytopharmaka zu kopieren?**

Generika waren gestern, Biosimilars sind heute. Wie steht es eigentlich mit Phyto generika oder Phytosimilars?

Diese Frage stellt sich gerade ganz aktuell. Denn tatsächlich drängen Präparate in den Markt, die den Eindruck erwecken, Kopien hochattraktiver Phytopharmaka zu sein. Und tatsächlich sind derartige Präparate legal im Markt.

Allerdings erkennt der Kundige, dass es offensichtlich kritische Unterschiede zwischen dem Original und der vermeintlichen „Kopie“ gibt. Um diese zu verstehen, ist es sinnvoll, sich prinzipiell die Mechanismen der Marktzulassung bei Phytopharmaka ins Gedächtnis zurückzurufen.

Phytopharmaka können über drei Wege eine Marktzulassung erhalten:

- Sie können als echte Neuzulassung bewertet werden. Dazu muss das Phytopharmakon die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit anhand eigener klinischer Studien belegen.
- Sie können eine Zulassung auf Basis des Well-established-Use erhalten. Dies setzt eine anerkannte medizinische Verwendung auf Basis einer früheren Zulassung über mindestens zehn Jahre voraus. Zudem muss eine anerkannte Wirksamkeit sowie ein annehmbarer Grad an Sicherheit durch eine einschlägige wissenschaftliche Dokumentation nachgewiesen werden (Anhang 1 der Richtlinie 2001/83/EG).
- Schließlich können Phytopharmaka auch als „traditionell registrierte Arzneimittel“ in den Markt kommen. Diese Option greift dann, wenn ein anerkannter Wirksamkeitsbeleg nicht erbracht werden kann. Hier treten dann bibliographische Angaben über eine 30-jährige medizinische Verwendung („traditional use“) an die Stelle des Wirksamkeitsbeleges und ermöglichen unter bestimmten weiteren Voraussetzungen den Marktzugang.

Bei entsprechend positiver Beleglage führen sowohl der Vollantrag als auch der „Well-established Use“-Antrag für ein pflanzliches Arzneimittel zu einer Genehmigung für das Inverkehrbringen in Form einer **Zulassung**. Für Phytopharmaka, denen der Marktzugang über einen „Traditional Use“-Antrag gewährt wurde, wird diese Genehmigung in Form einer **Registrierung** ausgesprochen.

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.

Bekanntlich werden Phytopharmaka leider immer noch – und dies auch von Experten – vornehmlich über die Arzneipflanze wahrgenommen. Dies ist deshalb so fatal, da die Produkte, die sich von einer bestimmten Arzneipflanze ableiten, extrem heterogen in Qualität und hinsichtlich ihres therapeutischen Anspruchs sind, wie dies die Zulassungssystematik eindrucksvoll belegt.

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, die durch einen Produktcode eindeutig identifizierbar sind, z.B. EGb761, STW 3-VI, BNO 1055. Hinter einem solchen Code steht ein strikt einzuhaltendes Spezifikations-Werk, das die Voraussetzung dafür bildet, sinnvoll klinische Studien mit dem Spezialextrakt durchführen zu können. Denn nur dann macht eine klinische Studie Sinn, wenn man die erhaltenen Ergebnisse zuverlässig auch auf künftige Produktchargen übertragen kann.

Da ein Außenstehender sicherlich nicht den Herstellungsprozess für ein Original kopieren kann, kann man sich fragen, ob sich prinzipiell ein zugelassenes Phytopharmakon kopieren lässt und ob der Kopie wie dem Original auch eine Zulassung oder gegebenenfalls nur eine Registrierung erteilt werden kann.

Derzeit sind diese vermeintlichen Kopien jedenfalls nur registriert und eben nicht zugelassen, was andeutet, dass die Aufsichtsbehörden nicht davon überzeugt sind, dass es sich bei den Kopien tatsächlich um Präparate handelt, die dem Original ausreichend gleichwertig sind.

Dies mag überraschen, da es bei den gentechnisch hergestellten Medikamenten schließlich offensichtlich möglich ist, diese in Form der Biosimilars so zu kopieren, dass sie von der Zulassungsbehörde als zum Original gleichwertig eingestuft werden.

Auch für Biologicals galt und gilt 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. Dies

gestattet es, einen alternativen, jedoch ebenfalls umfangreich spezifizierten Herstellungsprozess zu definieren, der zu einem äquivalenten Produkt führt. So gilt für Biologicals zwar nach wie vor das Prinzip „the product is the process“. Allerdings muss es sich nicht um den Prozess des Originators handeln.

Da kann man fragen, weshalb man dieses Prinzip nicht auf komplexe Phytopharmaka übertragen kann?

Zum einen sind Phytopharmaka 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/pharmakodynamische (PK/PD) Vergleichsuntersuchungen zwischen Original und Kopie durchzuführen. Diese bilden jedoch einen sehr zentralen Teil bei der Bewertung eines Biosimilars im Vergleich zum Original.

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.

*Prof. Dr. Theo Dingermann  
Institut für Pharmazeutische Biologie  
Biozentrum  
Max-von-Laue-Straße 9  
60438 Frankfurt  
dingermann@em.uni-frankfurt.de*