

Generika in der Glaukomtherapie

Die medikamentöse Therapie des Glaukoms basiert auf der Senkung des Augeninnendrucks. Dabei werden sowohl systemische als auch topische Arzneimittel verwendet.

Von **ao. Univ.-Prof. DI Dr. Leopold Schmetterer**



FOTO: DR. ERICH FEICHTINGER / MEDICAL NETWORK

ORIGINALMEDIKAMENT

- Chemie
- Herstellung
- Kontrolle
- Labelling
- Testing
- Tierstudien
- Klinische Studien
- Bioverfügbarkeit

GENERIKUM

- Chemie
- Herstellung
- Kontrolle
- Labelling
- Testing
- Bioäquivalenz (ANDA)

Tabelle 1: Unterschiede im Zulassungsprozess zwischen Originalmedikament und Generikum

Im Vordergrund stehen Augentropfen, da aufgrund der lokalen Verabreichung ein gutes Nutzen/Risiko-Verhältnis erreicht werden kann. Für die topische Therapie des Glaukoms stehen heute eine Vielzahl

von Substanzklassen zur Verfügung. Dies ermöglicht die individualisierte Tropftherapie, basierend auf dem Phänotyp des Glaukoms sowie der Effektivität und dem Nebenwirkungsprofil der verwendeten Medikamente. Für Vertreter der wichtigsten Substanzklassen (Beta-Rezeptor-Antagonisten, Prostaglandin-Analoga, Karboanhydrasehemmer und adrenerge Agonisten) stehen heute neben den Originalprodukten auch Generika zur Verfügung.

Als Generikum bezeichnet man ein Arzneimittel, das eine wirkstoffgleiche Kopie eines am Markt befindlichen Medikaments

ist. Vom Originalpräparat kann sich das Generikum jedoch bezüglich enthaltener Hilfsstoffe unterscheiden. Ein Generikum muss die selbe Indikation wie das Originalprodukt haben und sollte in Wirksamkeit und Sicherheit dem Referenzprodukt entsprechen. Ein Generikum bezieht sich immer auf einen Wirkstoff und nie auf eine Substanzklasse. So sind derzeit Generika für Latanoprost am Markt, jedoch nicht für andere Vertreter der Prostaglandinanaloga wie Travoprost, Bimatoprost und Tafluprost. Die Zulassung von Generika basiert auf dem Abbreviated New Drug Application (ANDA) Verfahren, **FORTSETZUNG SEITE 28 >**

*Ao. Univ.-Prof. DI Dr. Leopold Schmetterer
Universitätsklinik für Klinische Pharmakologie,
Zentrum für Medizinische Physik und Biomedizinische Technik,
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien
leopold.schmetterer@meduniwien.ac.at*

GENERIKA IN DER GLAUKOMTHERAPIE

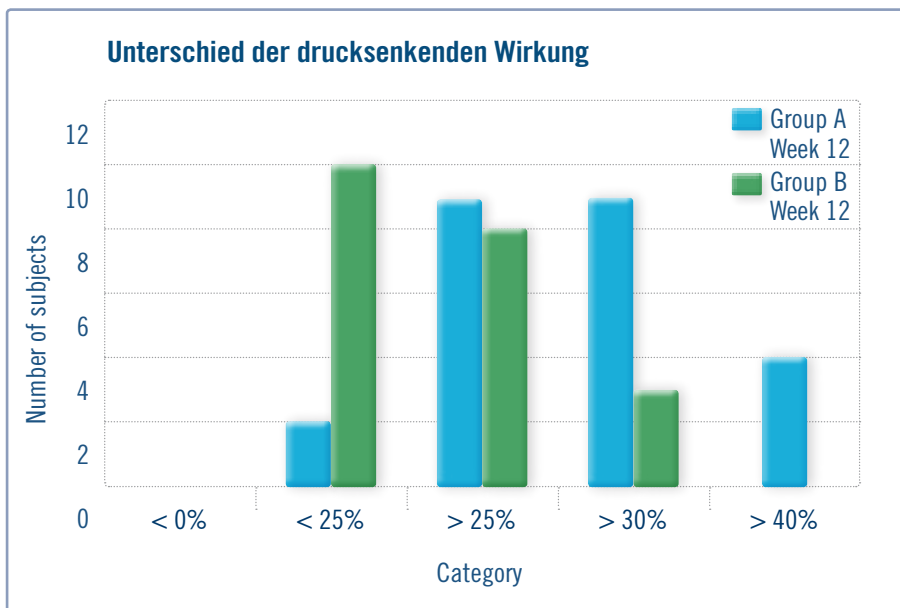


Abbildung 1: Unterschied der drucksenkenden Wirkung zwischen Latanoprost-Originalmedikation (Gruppe A) und Latanoprost-Generikum (Gruppe B)

das eine rasche Markteinführung zum Ziel hat. Durch diese gesetzliche Regelung erhofft sich der Gesetzgeber signifikante Einsparungen im Gesundheitswesen.

Die Forschung, Entwicklung und Antragstellung für Generika kann bereits beginnen bevor das Originalpatent abgelaufen ist. Die Wiederholung von Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien ist dabei nicht vorgeschrieben, jedoch gelten für Chemie, Herstellung, Kontrolle, Beschriftung und Reinheitsprüfung dieselben Vorschriften wie für das Originalprodukt. Bioäquivalenzprüfungen ersetzen dementsprechend die Studien zur Toxizität, Bioverfügbarkeit und Effektivität (Tabelle 1). Dabei muss gezeigt werden, dass die Plasmaspiegel zwischen Originalprodukt und Generikum (innerhalb gewisser Grenzen) vergleichbar sind.

Bei topischen Produkten in der Ophthalmologie sind aus Gründen der Probengewinnung Bioäquivalenzversuche am Menschen nicht möglich. Richtlinien für die Durchführung von Studien für topische Generika am Auge gibt es weder von Seiten der europäischen noch der amerikanischen Behörde. In der Ophthalmologie stellen bei Augentropfen die Hilfsstoffe ein besonderes Problem dar, da diese in hohem Maße die Oberflächenaktivität, die Osmolarität, die Viskosität, den pH-Wert, die Verträglichkeit und die Wirkstoff-Pe-

netration durch die Hornhaut determinieren. Hilfsstoffe werden dabei in Ausnahme-Hilfsstoffe und Nichtausnahme-Hilfsstoffe unterteilt. Dabei gilt die Regel, dass Ausnahme-Hilfsstoffe vom Originalprodukt differieren dürfen, Nichtausnahme-Hilfsstoffe jedoch dem Originalprodukt entsprechen müssen. Zu den Ausnahme-Hilfsstoffen zählen unter anderem das Konservierungsmittel, der Puffer zur Einstellung des pH-Wertes, sowie jene Stoffe, die die Osmolarität determinieren. Werden die Voraussetzungen der Behörde in Bezug auf die Hilfsstoffe erfüllt, wird eine ANDA-Zulassung ohne das Vorliegen klinischer Effektivitätsdaten im Normalfall gewährt.

In der Glaukomtherapie sind im Prinzip Studien durchführbar, die die Drucksenkung von Originalprodukt und Generikum vergleichen. Die Behörden verzichten jedoch mit dem Argument geringer Trennschärfe derzeit auf solche Studien. In der Literatur sind klinische Studien zum Vergleich zwischen Originalprodukt und Generikum kaum zu finden. Ein indische Studie (Narayanaswamy et al. 2007) untersuchte die Effektivität und Sicherheit des Latanoprost-Originalproduktes Xalathan gegenüber einem Latanoprost-Generikum. Beide Substanzen wurden in einer Konzentration von 0,005 % angewendet. Die Ergebnisse zeigen, dass die drucksenkende Wirkung des Originalproduktes stärker ist als die des Generikums (Abbildung 1). Eine italie-

nische Studie verglich die drucksenkende Wirkung eines Latanoprost Generikums gegenüber dem Originalprodukt und stellte weder in Bezug auf Effektivität noch in Bezug auf die Nebenwirkungen Unterschiede fest (Diguini et al. 2012).

Die Wahl der adäquaten Glaukommedikation ist komplex und muss neben der Effektivität natürlich auch das Nebenwirkungsprofil berücksichtigen. Nebenwirkungen von topischen Medikamenten können die Wirksubstanz, aber auch durch die Hilfsstoffe ausgelöst werden, wobei die Konservierungsmittel eine wichtige Rolle spielen. Die durch Konservierungsmittel hervorgerufenen Nebenwirkungen sind häufig und reichen von Störungen der Augenoberfläche, über erhöhte Versagerraten nach Trabekulektomie bis hin zu erhöhter Inzidenz von zystoidem Makulaödem nach Kataraktchirurgie.

Die Einschätzung von Generika im Glaukombereich wird kontroversiell geführt. So sagt etwa Dr. Chambers von der FDA „The more recent ophthalmic generics are approved according to strict criteria for sameness and are expected to behave in the same manner as the innovator.“ (Chambers 2012.) Dr. Cantor, Glaukomspezialist an der Indiana University School of Medicine, hingegen fordert Patienten über den fehlenden Wirksamkeitsbeweis des Generikums aufzuklären. „When patients ask about a generic substitution, all that we can honestly say as physicians is, that this new drug has not been tested against the parent drug and therefore we do not know if it works in the same way.“ (Cantor 1997.) Die Datenlage zum Thema Generika im Glaukombereich ist in jedem Fall schwach. ▶

ZITATE

Cantor LB. Ophthalmic generic drug approval process: implications for efficacy and safety. J Glaucoma. 1997 Oct;6(5):344-9.

Chambers WA. Ophthalmic generics – are they really the same? Ophthalmology. 2012 Jun;119(6):1095-6.

Diguini M, Manni G, Vetrugno M, Uva M, Milano G, Orzalesi N, Fagnolo P, Centofanti M, Campos E, Rossetti L. An Evaluation of Therapeutic Noninferiority of 0.005% Latanoprost Ophthalmic Solution and Xalatan in Patients With Glaucoma or Ocular Hypertension. J Glaucoma. 2012 May 16. [Epub ahead of print]

Narayanaswamy A, Neog A, Baskaran M, George R, Lingam V, Desai C, Rajadhyaksha V. A randomized, crossover, open label pilot study to evaluate the efficacy and safety of Xalatan in comparison with generic Latanoprost (Latanoprost) in subjects with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. Indian J Ophthalmol. 2007 Mar-Apr;55(2):127-31.