

Positionspapier der IGA Verwendung von nicht-vergleichbaren Arzneimitteln für Morbus Gaucher

In diesem Positionspapier wird der Standpunkt der International Gaucher Alliance (IGA) in Bezug auf die Verwendung von „beabsichtigten Kopien“ von Arzneimitteln der Enzyersatztherapie (ERT) zur Behandlung von Morbus Gaucher dargelegt. Diese „Kopien“ werden auch als „**nicht-vergleichbar**“ bezeichnet (der in diesem Positionspapier verwendete Begriff), da sie nicht im Rahmen einer klinischen Studie direkt mit dem Originalpräparat verglichen wurden.

Angeichts der anhaltenden Bedenken der Morbus Gaucher-Patienten hinsichtlich der Zulassung und Verwendung dieser Arzneimittel handelt es sich hierbei um ein wichtiges Thema, das angesprochen werden muss. Wir haben unsere Empfehlungen entwickelt, um lokale Gemeinschaften von Patienten und Pflegenden bei der Vorbereitung und Bewältigung der Chancen und Herausforderungen zu unterstützen, die nicht-vergleichbare Produkte mit sich bringen.

Hintergrund

Morbus Gaucher ist ein seltener, vererbter (genetischer) Enzymdefekt. Er ist das Ergebnis einer Akkumulation von Fettstoffen in bestimmten Organen, insbesondere in der Milz und der Leber. Dies führt zu einer Vergrößerung dieser Organe und kann ihre Funktion beeinträchtigen. Die Fettstoffe können sich auch im Knochengewebe ablagern, was den Knochen schwächt und das Risiko von Knochenbrüchen erhöht.¹

Die häufigste Form von Morbus Gaucher (Typ 1) betrifft 1 von 100.000 Personen der Allgemeinbevölkerung, jedoch 1 von 850 Personen jüdischer (aschkenasischer) Abstammung.² Bei neuronopathischem Morbus Gaucher (Typ 2 und 3) treten neurologische Symptome auf, zu denen eine Störung der Augenbewegung (okulomotorische Apraxie), Unruhe (Ataxie), Anfälle (Krampfanfälle), gewisse Beeinträchtigungen des Denkens (kognitiv) und der Art und Weise, wie das Gehirn Geräusche verarbeitet (zentrale Hörprozessstörung) zählen. Kinder mit Morbus Gaucher Typ 2 überleben in der Regel die ersten Lebensjahre nicht.²

Derzeit gibt es keine Heilung für Morbus Gaucher, aber es gibt eine Reihe von Medikamenten, die die nicht-neurologischen Symptome mildern. Erstlinientherapie-Optionen sind hierbei:

- Enzyersatztherapie (ERT),
- Substratreduktionstherapie (SRT)³

Das vorliegende Positionspapier bezieht sich ausschließlich auf die ERT-Therapie. Der Grund dafür ist, dass in einigen Ländern nicht-vergleichbare ERT-Therapien zugelassen sind. Bei diesen nicht-vergleichbaren Arzneimitteln wurden die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlenen Bewertungsrichtlinien für die Entwicklung von Biosimilars nicht eingehalten.⁴

Die IGA begrüßt die Verfügbarkeit neuer Arzneimittel, da sie den Zugang und die Therapiemöglichkeiten für Patienten und Anbieter verbessert. Die IGA ist sich jedoch der Herausforderungen bewusst, die sich aus der Art und Weise ergeben, wie nicht-vergleichbare Arzneimittel verwendet oder gegen andere zugelassene Arzneimittel ausgetauscht werden könnten. Die IGA ist insbesondere besorgt über:

- das Fehlen von Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten;
- das Fehlen genauer Produktinformationen;
- den Mangel an Klarheit darüber, wie die Zulassung von Arzneimitteln in den einzelnen Ländern erfolgt ist; und
- die Art und Weise, wie Patienten über diese Behandlungsmöglichkeiten informiert werden, da dies bei den Patienten Ängste auslösen und falsche Erwartungen wecken könnte.

Daher ist eine Klärung der derzeitigen Situation in Bezug auf die nicht-vergleichbare Verwendung bei Morbus Gaucher erforderlich. In diesem Dokument wird auf einige der potenziellen Probleme im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln hingewiesen und es werden Empfehlungen für künftige Überlegungen ausgesprochen.

Unser Ziel ist es, die Gaucher-Gemeinschaft zu informieren und zu stärken, damit sie sich für den Zugang zu sicheren und wirksamen Therapien einsetzen kann.

ERT für Morbus Gaucher

Die in den stark regulierten Ländern (z. B. EU und USA) zugelassenen ERT-Medikamente sind:

- Cerezyme® (Imiglucerase),
- VPRIV® (Velaglucerase alfa),
- Elelyso® (Taliglucerase alfa).

*Hinweis: Elelyso® ist nicht von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zugelassen und daher in der EU nicht erhältlich.*³

Manche Menschen reagieren unterschiedlich auf verschiedene ERTs. Die Begründungen für eine Änderung der ERT sollten auf den medizinischen Bedürfnissen des Einzelnen und den wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhen. Die IGA hat einen eigenen Leitfaden für bewährte Verfahren zum einem „Switching“, also der Umstellung der Therapie entwickelt, der von der Website der IGA abrufbar ist.

Definitionen von Biologika, Biosimilars und nicht-vergleichbaren Produkten

Biologika

Biologische Arzneimittel, kurz Biologika (die auch als Biotherapeutika⁷ bezeichnet werden), sind Arzneimittel, die aus lebenden Organismen oder deren Bestandteilen wie Zellen, Proteinen oder DNA hergestellt werden.⁵ Bei ERT-Medikamenten handelt es sich um Biologika. Kleinmolekulare Arzneimittel können kopiert werden. Das bedeutet, dass es möglich ist, eine exakte Nachbildung eines Arzneimittels mit einer bekannten chemischen Struktur und einer festen Anzahl von Atomen herzustellen - dies wird auch als Generikum bezeichnet.⁶ Biologika können nicht kopiert werden.

Biosimilars

Biosimilar-Arzneimittel, kurz Biosimilars, sind Biologika, die die Struktur des biologischen Originalarzneimittels (das auch als das „Referenzprodukt“ bezeichnet wird) nachahmen.⁵ Biosimilars sollten auf sehr ähnliche Weise wirken wie ihr Referenzprodukt, sind aber nicht zu 100 % identisch und können technisch nicht als Generika eingestuft werden.^{4,6}

Die Entwicklung von Biosimilars wird von der Europäische Arzneimittel-Agentur EMA, der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) und der japanischen Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PDMA) streng reguliert, um sicherzustellen, dass sie ebenso sicher und wirksam sind, wie das Referenzprodukt.⁴ Die Hersteller müssen die biologische Ähnlichkeit mit dem Referenzprodukt nachweisen und Daten zu Qualität, biologischer Aktivität, Sicherheit und Wirksamkeit vorlegen. Auch die WHO hat Leitlinien zur Bewertung von Biosimilars herausgegeben.^{7,8}

Nicht-vergleichbare Medikamente

Nicht-vergleichbare Arzneimittel, die auch als „Biokopien“, „Biomimics“, „Intended Copies“ und „nicht regulierte Biologika“ bezeichnet werden, sind Kopien von zugelassenen biologischen Arzneimitteln, haben jedoch nicht die strengen regulatorischen Verfahren durchlaufen, die für Biosimilars vorgeschrieben sind.^{4,8} Daher ist es schwierig zu wissen, wie ein nicht-vergleichbares Arzneimittel in Bezug auf Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität abschneiden wird.

Obwohl die Entwicklung von nicht-vergleichbaren Arzneimitteln weniger zeitaufwändig ist als die von Biosimilars und sie oft zu einem deutlich niedrigeren Preis als das Referenzprodukt erhältlich sind, kann es versteckte Kosten geben. Zu diesen gehört, wenn das Produkt nicht wie vorgesehen funktioniert oder es zu unerwünschten Ereignissen kommt, wodurch die Gesundheitssysteme zusätzlich belastet werden.^{4,9}

Nicht-vergleichbare Arzneimittel bei Morbus Gaucher

Bisher wurde kein Biosimilar für Morbus Gaucher von der FDA oder der EMA zugelassen. Einige ERTs, die sich auf Bioäquivalenz berufen (auch bekannt als nicht-vergleichbare Arzneimittel), wurden jedoch in einer Reihe von Ländern zugelassen, in denen die Regulierungsverfahren wohl weniger streng sind. Seit 2012 sind in einigen Ländern außerhalb der USA und der EU⁴ zwei ERTs zugelassen worden, bei diesen handelt es sich um:

- Abcertin®, erhältlich in: Südkorea, Iran, Bolivien, Peru, Ecuador und Kasachstan; außerdem ist es als Asbroder® in Mexiko zugelassen und vermarktet, wo es als „Orphan Drug“ - Arzneimittel für seltene Leiden - zugelassen ist.
- Glurazyme®, erhältlich in Russland.

Fragen im Zusammenhang mit der Verwendung von nicht-vergleichbaren Arzneimitteln für die Behandlung von Morbus Gaucher.

In einer idealen Welt hätte jeder Patient, der von Morbus Gaucher betroffen ist, Zugang zu wirksamen Medikamenten, unabhängig von seinem Wohnort, seinen sozialen Verhältnissen und den Vorgaben der örtlichen Gesundheitssysteme. Die IGA ist sich im Klaren darüber, dass die Infrastruktur des Gesundheitswesens und die Einstellung zur Regulierung und Verfügbarkeit von Arzneimitteln auf der ganzen Welt sehr unterschiedlich sind. In einigen Fällen können auch politische Faktoren eine Rolle spielen.

Die IGA erkennt an, dass nicht-vergleichbare Arzneimittel häufig zu niedrigeren Kosten als Biosimilars und Referenzprodukte im Allgemeinen erhältlich sind und in einigen Ländern die einzige Option für Menschen mit Morbus Gaucher darstellen können. Die IGA erkennt weiterhin an, dass einige nicht-vergleichbare Arzneimittel sicher und wirksam sein können, obwohl es derzeit keine ausreichenden Daten gibt, die diese Behauptung zu stützen.

Auch wenn wir diesen Kontext anerkennen, bestehen Bedenken hinsichtlich der Verwendung von nicht-vergleichbaren Medikamenten bei der Behandlung von Morbus Gaucher aufgrund der folgenden Fragen:

Wirksamkeit und Sicherheit

Die bei Morbus Gaucher verwendeten nicht-vergleichbaren Arzneimittel wurden nicht den strengen Wirksamkeits-, Sicherheits- und pharmakokinetisch-pharmakodynamischen (PK/PD)-Analysen unterzogen, denen Biosimilars unterzogen werden. Daher sind die Arzneimittel möglicherweise nicht so wirksam wie das Referenzprodukt oder können unerwünschte Wirkungen hervorrufen.

Ungenauere Produktkennzeichnung (Labelling) und Patienteninformation

Einige nicht-vergleichbare Arzneimittel enthalten Verschreibungsinformationen und Daten aus klinischen Studien, die direkt vom ursprünglichen Referenzprodukt kopiert wurden, ohne deutlich zu machen, dass sich diese nicht direkt auf das nicht-vergleichbare Arzneimittel beziehen. Das ist für Patienten, Ärzte und lokale Behörden verwirrend, da sie sich nicht immer bewusst darüber sind, dass es sich um ein anderes Produkt handelt, das potenziell gefährlich sein könnte.

Ungenauere Klassifizierung

Die WHO hat strenge Richtlinien für die Benennung neuer Medikamente aufgestellt, um Verwechslungen zu vermeiden. Jeder Stoff muss eine eindeutige Bezeichnung haben, seinen internationalen Freinamen (INN), der allgemein verwendet werden sollte. ^{4,10,11} Abcertin®, Asbroder® und Glurazyme® haben denselben INN, nämlich Imiglucerase, wie das Referenzprodukt Cerezyme®, ohne dass sie die für ein Biosimilar erforderlichen Tests durchlaufen haben. Dadurch könnten Patienten irrtümlich annehmen, dass sie ein Biosimilar einnehmen, obwohl es sich in Wirklichkeit um ein nicht-vergleichbares Medikament handelt. Hier besteht die Möglichkeit einer nicht beabsichtigten Umstellung oder einer Substitution.

Fehlende Transparenz

Bislang waren die Hersteller der nicht-vergleichbaren Arzneimittel für Morbus Gaucher trotz wiederholter Anfragen der IGA nicht bereit, Daten auszutauschen oder in einen Dialog einzutreten.

Fehlende langfristige Daten

Die Datenerhebung über positive und negative Auswirkungen bei Patienten, die nicht-vergleichbare Arzneimittel zur Behandlung von Morbus Gaucher einnehmen, ist unzureichend - oder in einigen Fällen überhaupt nicht vorhanden. Dieses Problem wird durch die ungenaue Kennzeichnung verschärft, die es Ärzten und Patienten erschwert, Gleiches mit Gleichem zu vergleichen.

Ungewissheit

Die derzeitigen Informationen über nicht-vergleichbare Produkte sind uneinheitlich und können verwirrend sein, da nur wenige oder gar keine genauen öffentlichen Informationen verfügbar sind. Das kann für Menschen mit Morbus Gaucher sehr belastend sein, da es zu Unsicherheiten über die Einnahme von Medikamenten führen kann und ihnen nicht die Gewissheit bietet, dass diese sicher und wirksam sind.

Empfehlungen der IGA

In vielen Ländern werden für die Behandlung von Morbus Gaucher nicht-vergleichbare Arzneimittel verwendet. Die derzeitige Situation ist unbefriedigend, aber die IGA ist der Ansicht, dass viele der aktuellen Probleme durch gezielte Maßnahmen gelöst werden können. Die diesbezüglichen Empfehlungen lauten wie folgt:

Bei der Benennung und Kennzeichnung (Labelling) von Arzneimitteln sollte eindeutig angegeben werden, ob es sich um ein nicht-vergleichbares Arzneimittel handelt: Es sollte in allen Ländern einen klaren und einheitlichen Ansatz für eine Nomenklatur geben, aus der klar hervorgeht, ob es sich bei einem Arzneimittel für Morbus Gaucher um ein Biosimilar oder ein nicht-vergleichbares Arzneimittel handelt. Die Verantwortung hierfür liegt bei den Herstellerfirmen. Der INN sollte angeben, dass es sich um eine beabsichtigte Kopie des Referenzarzneimittels handelt, indem ein entsprechender Vier-Buchstaben-Code am Ende verwendet wird. Hersteller, die sich nicht an die Leitlinien halten, sollten von den pharmazeutischen Aufsichtsbehörden in ihrer Region und den lokalen Gesundheitsbehörden zur Verantwortung gezogen werden.

Alle Verpackungen müssen genaue Produktinformationen enthalten: Patienten und Ärzte sollten darauf vertrauen können, dass die Informationen, die sie über ein Arzneimittel erhalten, korrekt sind. Die Packungsbeilage und die Kennzeichnung auf der Außen- und Innenseite der Verpackung müssen sich in allen Ländern unmittelbar auf das Produkt und die klinischen Prüfungen beziehen, die es durchlaufen hat. Hierfür ist das herstellende Unternehmen verantwortlich, und die örtlichen Regulierungsbehörden sollten es zur Verantwortung ziehen.

Es sollten solide Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit gemeldet und gesammelt werden: Die Hersteller sind verpflichtet, genaue Informationen zu liefern, und sollten dafür haften, dass diese auch vorgelegt werden. Die Hersteller müssen (mindestens) systematisch Langzeitdaten über Patienten sammeln, die nicht-vergleichbare Arzneimittel einnehmen (Rückverfolgbarkeit, Berichterstattung und Bewertung von Nebenwirkungen). Das kann über ein Register erreicht werden, das Faktoren berücksichtigt wie ethnische Unterschiede, Alter, Molekultests (falls verfügbar), usw. Die Meldeformulare für unerwünschte Ereignisse sollten so umgestaltet werden, dass sie für

Patienten und Ärzte einfacher zu handhaben sind und gewährleisten, dass die Informationen die Hersteller erreichen und ordnungsgemäß erfasst werden.

Es sollte eine bessere Aufklärung über nicht-vergleichbare Arzneimittel geben: Es sollte klare, gezielte Informationen über nicht-vergleichbare Arzneimittel für Angehörige der Gesundheitsberufe, Patienten und Entscheidungsträger geben. Die Informationen sollten auf die örtlichen Gegebenheiten zugeschnitten sein, damit alle Beteiligten sachkundige Entscheidungen auf der Grundlage ihrer eigenen Situation treffen können. Die IGA ist bereit, bei der Entwicklung solcher Unterlagen mit anderen Interessengruppen zusammenzuarbeiten, z. B. mit lokalen Patientenorganisationen, klinischen Gruppen, Berufsverbänden, Pharmaunternehmen und Herstellern nicht-vergleichbarer Arzneimittel.

Gemeinschaftsgruppen sollten direkt mit den Herstellern von nicht-vergleichbaren Arzneimitteln in Kontakt treten: Die IGA bemüht sich um einen positiven Dialog mit den Herstellern von nicht-vergleichbaren Arzneimitteln für die Behandlung von Morbus Gaucher und um die Erkundung von Möglichkeiten für eine gegenseitige Zusammenarbeit, von der alle Beteiligten profitieren können. Dazu könnte auch die Ermutigung von Herstellern von nicht-vergleichbaren Arzneimitteln gehören, den Weg der Zulassung von Biosimilars zu beschreiten.

Es sollten umfassendere gesundheitsökonomische Daten über die Verwendung von nicht-vergleichbaren Arzneimitteln erhoben werden: Die IGA hat eine gemeinsame Verantwortung übernommen, auf die Datenlücken in Bezug auf die langfristigen wirtschaftlichen Auswirkungen der Verwendung von weniger streng getesteten Arzneimitteln in Bezug auf therapeutische Ergebnisse, unerwünschte Ereignisse, Krankenhausaufenthalte usw. aufmerksam zu machen. Es ist zwar unwahrscheinlich, dass Gemeinschaftsgruppen in der Lage sind, eine solche Datenerhebung selbst zu leiten oder zu finanzieren, doch kann die IGA bei den relevanten Interessengruppen auf die Notwendigkeit hinweisen. Die von Wissenschaftlern, Forschern und Branchenverbänden im Laufe der Zeit gesammelten Daten könnten genutzt werden, um andere Gebiete, die den Weg der nicht-vergleichbaren Arzneimittel in Betracht ziehen, zu unterstützen und zu informieren.

Es sollte eine umfassendere Diskussion zwischen den Pharmaunternehmen über die Kosten von Biologika gefördert werden: Die IGA strebt einen Dialog mit den Arzneimittelherstellern über die Möglichkeiten einer wettbewerbsfähigeren und transparenteren Preisgestaltung für Biologika an, um die Wahlmöglichkeiten der Patienten zu verbessern und den Zugang zu Arzneimitteln zu erleichtern, während gleichzeitig das Risiko einer Beeinträchtigung der Gesundheit der Patienten durch den Versuch, auf „billigere“ Arzneimittel zurückzugreifen, begrenzt wird.

Die relevanten Interessengruppen sollten sich zusammenschließen, um einen Konsens über das weitere Vorgehen zu erzielen: Die IGA wird sich bemühen, mit allen Interessengruppen in Kontakt zu treten, um für die Probleme im Zusammenhang mit nicht-vergleichbaren Produkten bei Morbus Gaucher zu sensibilisieren und eine positive Diskussion über das weitere Vorgehen anzustoßen.

Es ist unsere Aufgabe, dafür zu sorgen, dass alle Menschen, die mit Morbus Gaucher leben, gleichberechtigten Zugang zu sicheren und wirksamen Medikamenten haben, unabhängig davon, wo sie leben. Wir setzen uns dafür ein, die Möglichkeiten zu erforschen, die sich durch nicht-vergleichbare Arzneimittel bei Morbus Gaucher ergeben, und gleichzeitig die erheblichen Probleme anzugehen, die derzeit bestehen. Wir werden uns unermüdlich für die Unterstützung der IGA-Mitgliedsorganisationen einsetzen, damit wir gemeinsam einen echten Wandel bewirken können.

Weitere Informationen über die IGA und unsere Arbeit finden Sie unter:
www.gaucheralliance.org

Quellen

1. Mayo-Klinik. Gaucher Disease. Verfügbar unter: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/gauchers-disease/symptoms-causes/syc-20355546>. Letzter Zugriff im Mai 2023.
2. International Gaucher Alliance. Was ist Morbus Gaucher. Verfügbar unter: <https://gaucheralliance.org/what-is-gaucher-disease-2/>. Letzter Zugriff im Mai 2023.
3. International Gaucher Alliance. Treatments available. Verfügbar unter: <https://gaucheralliance.org/treatments-available/>. Letzter Zugriff im Mai 2023.
4. Drelichman G, Castaneda-Hernandez G, Cem Ar M, et al. The road to biosimilars in rare diseases – ongoing lessons from Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2020;95:233-237.
5. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA). Biotherapeutic Medicines - Putting Patients First infographic. 2014. Verfügbar unter: <https://www.ifpma.org/resource-centre/biotherapeutics-medicines-putting-patients-first-infographic/>. Letzter Zugriff im Mai 2023.
6. FDA. What are Biologics Questions and Answers. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/about-fda/center-biologics-evaluation-and-research-cber/what-are-biologics-questions-and-answers>. Letzter Zugriff im Mai 2023.
7. World Health Organization (WHO). Guideline on Evaluation of Biosimilars. 2022. Verfügbar unter: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/who_trs_1043_annex-3_biosimilars_tk.pdf?sfvrsn=998a85d_1&download=true. Letzter Zugriff im Mai 2023.
8. Rugo H, Rifkin R, Declerck P, et al. Demystifying biosimilars: development, regulation and clinical use. *Future Oncology.* 2019;15(7),777-790.
9. International Alliance of Patients' Organizations (IAPO). Factsheet: Biosimilars and the Importance of Adherence to International Regulatory Standards. 2017. Verfügbar unter: <https://www.iaapo.org.uk/sites/default/files/files/factsheet4.pdf>. Letzter Zugriff im Mai 2023.
10. Mysler E, Pineda C, Horiuchi T, et al. Clinical and regulatory perspectives on biosimilar therapies and intended copies of biologics in rheumatology. *Rheumatol Int.* 2016;36,613–625.
11. Tsang S, Pandya S, Barakov, K. et al. Use of Identical INN "Imiglucerase" for Different Drug Products: Impact Analysis of Adverse Events in a Proprietary Global Safety Database. *Drug Saf.* 2022;45,127– 136.

Datum der Veröffentlichung: 15. Juni 2023.

Genehmigt durch den CEO der IGA und den Board of Directors der IGA (Liste der Namen folgt).

Biljana Jovanovic
Irena Znidar
Kristijan Dimitrov
Suyog Sathe
Aimee-Kate Bosch
Aviva Rosenberg
Francisco Carreiro
Sara Khan
Paulina Pena Aragon
Tanya Collin-Histed (CEO)