

Clopidogrel-Generika



AGES PharmMed
Schnirchgasse 9, A-1030 Wien

Dr. Christoph Baumgärtel



© AGES PharmMed

Seit einiger Zeit sind in Österreich und der EU mehrere Generika mit dem Wirkstoff Clopidogrel zugelassen. Aufgrund des Vorliegens unterschiedlicher Wirkstoff-Salze und unterschiedlicher Indikationen wurden Zweifel an der Gleichwertigkeit dieser Präparate geäußert. Das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES PharmMed musste sich daher mit dieser Thematik beschäftigen. Es kann davon ausgegangen werden, dass Clopidogrel-Generika prinzipiell mit dem Originator hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit vergleichbar sind.

Arzneimittel mit dem Wirkstoff Clopidogrel haben in der Vorbeugung atherothrombotischer Ereignisse einen bedeutenden Stellenwert. Seit kurzer Zeit sind nun in Ergänzung zum Originalprodukt Plavix® auch in Österreich Generika mit diesem Wirkstoff erhältlich. Einzelne Stellen, unter anderem die Österreichische Kardiologische Gesellschaft (ÖKG) haben die Wirksamkeit und Sicherheit der neu auf den Markt gekommenen Generika angezweifelt¹.

Es handelt sich bei den generischen Präparaten um Produkte mit teilweise unterschiedlichen Clopidogrel-Salzen. Während der Originator, aber auch einige der Generika, Clopidogrelhydrogensulfat als Wirkstoff enthalten, sind auch weitere Generika mit den Salzen Clopidogrelhydrochlorid, Clopidogrelbesilat sowie mit freier Clopidogrelbase zugelassen. Aufgrund dieser unterschiedlichen Salze wurde mitunter die Vermutung angestellt, dass verschiedene Clopidogrel-Salze unterschiedlich an ihrem Zielrezeptor wirken.

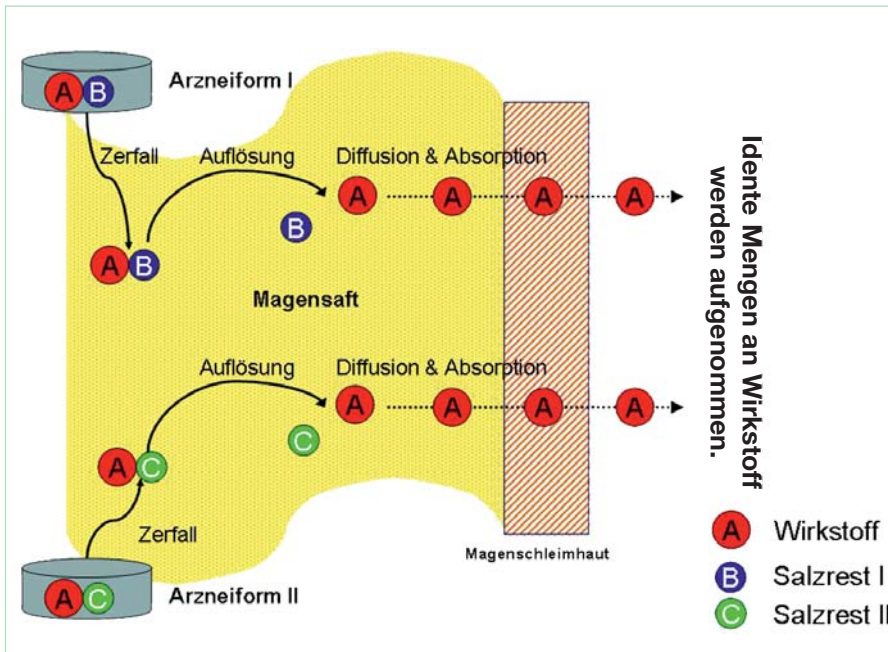
Unterschiedliche Salzformen von Clopidogrel haben auf die pharmakodynamische Wirkung jedoch keinen Einfluss. Dies ist dadurch bedingt, dass die Salze bereits im Magen-Darm-Trakt, also noch vor der Resorption des Wirkstoffes in den Blutkreislauf, dissoziieren. Grundsätzlich werden manche Wirkstoffe bei ihrer Herstellung vor allem deswegen als Salze gebildet, um ihre Löslichkeit in wässrigen Lösungen und somit im Magen-Darm-Trakt zu erhöhen. Die unterschiedlichen Salze können dadurch zwar zu einer theoretischen Änderung der Pharmakokinetik führen, da die Wirkmoleküle nach Resorption jedoch in identer Form vorliegen gibt es keinen Unterschied hinsichtlich ihrer Pharmakodynamik. Um das Vorhandensein relevanter pharmakokinetischer Änderungen der unterschiedlichen Clopidogrel-Salze auszuschließen, wurden bei allen Produkten entsprechende Bioäquivalenzstudien durchgeführt. Hier wird jeweils die AUC (Fläche unter der Kurve, Area under the Curve) und C_{max} (maximale Plasmakonzentration) des im Blut vorhandenen Wirkstoffmoleküls gemessen, das – unabhängig aus welcher Salzform es freigesetzt wurde – wohlge-merkt natürlich ein und dasselbe war. Aus pharmakologischer Sicht besteht, sofern eine vergleichbare Pharmakokinetik der einzelnen, unterschiedlichen Clopidogrel-Salze durch adäquate Bioäquivalenzstudien nachgewiesen wurde, eine idente Wirkung und Sicherheit dieser Salze.

Die im Zusammenhang mit der oben erwähnten Diskussion mancherorts geforderten, zusätzlichen klinischen Studien als Beleg für die Wirksamkeit und

Bedingung für eine Zulassung von Clopidogrel-Generika machen somit wenig Sinn und werden international in keinem Land als Zulassungsbedingung gefordert. Dennoch lassen sich auch diese Studien, also Studien mit einem pharmakodynamischen Ansatz zur Untermauerung des Bioäquivalenzkonzeptes finden^{2,3}. Die darin enthaltenen Ergebnisse hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Thrombozytenhemmung durch unterschiedliche Clopidogrel-Salze zeigen ebenfalls, dass bei einer vergleichbaren Pharmakokinetik von unterschiedlichen Salzen eine vergleichbare Pharmakodynamik gegeben ist.

Die europäische Expertengruppe für Pharmakokinetik (PK-expert group) der Efficacy Working Party der europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) hat sich ihrerseits eingehend mit diesem Thema befasst und dabei die Testbedingungen für clopidogrelhaltige Generika mit unterschiedlichen Salzen festgelegt. Sind diese Bedingungen, wie in den vorliegenden Fällen, wo eine Zulassung erteilt wurde, erfüllt, ist es auch aus Sicht der EMA gerechtfertigt von gleicher Wirksamkeit und Sicherheit der zugelassenen Generika wie bei dem Originalprodukt auszugehen.

Geringe Abweichungen der Plasmaspiegel von Clopidogrel, wie sie in Bioäquivalenzstudien gemessen und für eine Zulassung akzeptiert werden, sind auch im Falle von Clopidogrel akzeptabel und vernachlässigbar, zumal man sich die beträchtliche Plasmaspiegel-Schwankungsbreite von Clopidogrel im Zusammenhang mit Nahrungsaufnahme ansieht.



weder einer pharmakologischen, noch einer regulatorischen Betrachtung Stand.

Unterschiedliche Indikationen

Einen weiteren Diskussionspunkt gab es mit Clopidogrel-Generika hinsichtlich der teilweise unterschiedlichen Indikationen zu klären: Aus patentrechtlichen Gründen ist in der EU die unglückliche Situation entstanden, dass es zwei offizielle Varianten der Fachinformation gibt. Es gibt eine Variante inklusive der Indikation akutes Koronarsyndrom und eine ohne. Aus Sicht des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen kann ein Off-Label Use der Generika natürlich nicht empfohlen werden. Die derzeit vorliegenden Textunterschiede sind jedoch nicht durch unterschiedliche Wirksamkeit oder Sicherheit bedingt⁸.

Unterschiede in den Indikationen der Generika können auf zweierlei Weise auftreten

Einerseits wie in der Mitteilung der Europäischen Kommission C98/2016 erläutert, dadurch dass EU-Anträge auf gegenseitige generische Zulassung in Mitgliedstaaten durchgeführt werden, in denen die Indikationen des Originalarzneimittels nicht länderübergreifend harmonisiert sind. In diesem Fall müssen alle Indikationen des Generikums auch in der Fachinformation des Originalpräparates des zuständigen Referenzlandes enthalten sein, wobei die Fachinformation des Originalpräparates zumindest in einigen Mitgliedstaaten, also in Nicht-Referenzländern, auch weitere Indikationen enthalten kann.

Andererseits müssen bzw. dürfen nach §15 Abs. 5 AMG jene Indikationen des Originators, die sich auf Anwendungsgebiete beziehen die zum Zeitpunkt des In-Verkehr-Bringens eines Generikums noch unter den Patentschutz fallen bei einem Generika nicht enthalten sein. Bei Clopidogrel Generika ist letzteres der Fall gewesen und erklärt die unterschiedlichen Indikationen.

Dennoch kann im Umkehrschluss nicht automatisch von fehlender bzw. verminderter Sicherheit oder Wirksamkeit dieser besagten Indikation ausgegangen werden. Im Vergleich sehen die zwei Versionen der Fachinformation hinsichtlich ihrer Indikationen folgendermaßen aus:

Clopidogrel das über eine recht komplexe Pharmakokinetik und einen bemerkenswerten Metabolismus verfügt ist ein Pro-Drug, das erst durch Metabolisierungsschritte im Körper zum eigentlich aktiven Thiol-Metaboliten umgewandelt wird. Bevor es dazu kommt, wird jedoch bereits ein Großteil des Pro-Drugs im Magen in seinen inaktiven Carboxy-Metaboliten umgewandelt. Dadurch steht nach Magenpassage nur eine begrenzte Menge der Parent-Substanz zur Bildung des aktiven Metaboliten zur Verfügung.

Wird jedoch durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme und dem verbundenen Anstieg des PH-Wertes im Magen die Freisetzung von Clopidogrel, das sich vor allem im sauren Milieu löst, verzögert, wird dadurch im Magen nun weniger des inaktiven Carboxy-Metabolit gebildet und es kommt im Gegenzug zu einer verstärkten Bildung des aktiven Thiol-Metaboliten. In diesbezüglichen Untersuchungen, die von der PK-Expert Group der EMA ausgewertet wurden, konnten dabei Schwankungen von 500 bis 600% der AUC der Parent-Substanz nachgewiesen werden. Nachdem laut Fachinformation die Einnahme von Clopidogrel jedoch mit oder ohne Nahrungsaufnahme erfolgen darf, sind solche Schwankungen im klinischen Alltag Realität, trotzdem wurde in diesem Zusammenhang noch über keine Probleme berichtet.

Auch ein weiterer Faktor für große Schwankungen ist bekannt, nämlich die genetischen Unterschiede der Enzy-

mausstattung von CYP2C19 die bei bis zu 20% der Patienten zu starken Schwankungen des aktiven Metaboliten führen können. Im Gegensatz dazu müssen Abweichung der AUC von nur einigen, wenigen Prozent, wie sie bei Generika vorkommen können, als untergeordnet und klinisch irrelevant bezeichnet werden.

Auch im österreichischen Arzneimittelgesetz §10 Abs. 1 ist festgehalten, dass der Antragsteller nicht verpflichtet ist, die Ergebnisse von nichtklinischen Versuchen und klinischen Prüfungen vorzulegen, wenn er belegen kann, dass es sich bei dem Arzneimittel um ein Generikum handelt und wenn die Bioäquivalenz erfolgreich nachgewiesen wurde⁹. Weiters hält die europäische Richtlinie 2001/83/EG sowie die EU-Guideline zur Untersuchung von Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz fest, dass unterschiedliche Salze als ein und derselbe Wirkstoff gelten^{5,6}. Aus regulatorischer Sicht betrachtet heißt das, dass nur wenn die Bioäquivalenzuntersuchungen positiv abgeschlossen sind und dadurch ein unterschiedliches pharmakokinetisches Verhalten der einzelnen clopidogrelhaltigen Produkte bzw. deren Salze mit Sicherheit ausgeschlossen wurde, eine Zulassung im Hinblick auf gleiche Wirksamkeit und Sicherheit möglich ist⁷. Dies war bei allen in Österreich positiv zugelassenen Clopidogrel-Generika der Fall. Die mancherorts geäußerten Zweifel, ob unterschiedliche Clopidogrel-Salze eine unterschiedliche pharmakodynamische Wirkung hätten, halten daher

Variante 1 (alle Indikationen eingebündelt):

Clopidogrel ist bei Erwachsenen indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei:

- Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit.
- Patienten mit akutem Koronarsyndrom:
 - Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina pectoris oder
 - Non-Q-wave Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS).
 - Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, in Kombination mit ASS bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie in Frage kommt.

Variante 2 (Indikationen aus Patent-schutzgründen teilweise ausgeblendet):

Clopidogrel ist bei Erwachsenen indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei:

- Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem
- Schlaganfall (7 Tage bis 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller
- Verschlusskrankheit

Qualität der Herstellung

Auch hinsichtlich der Qualität der Herstellung von Clopidogrel Generika gelten dieselben strengen Regeln z.B. Gute Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP) wie für alle anderen Arzneimittel. Dennoch kann es bei jedem Arzneimittel, egal ob Originalprodukt oder Generikum, vereinzelt zu Qualitätsmängeln einzelner Chargen kommen. Die Qualität aller am Markt befindlichen Arzneimittel wird vom Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen streng überwacht, wodurch sichergestellt ist, dass sich ausschließlich hochwertige Arzneimittel im Handel befinden.

Die oft zitierte „Minderwertigkeit“ von Generika gehört dabei sowohl aus Wirksamkeits- und Sicherheits- als auch Qualitätssicht zumeist in das Reich der nicht evidenz-basierten „Eminence Based Medicine“, die vorwiegend auf Einzelmeinungen und nicht überprüften Fallberichten beruht: Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen finden hingegen keine Evidenz, dass Originatoren überlegen sind⁹. Auch die einzuhaltenden Grenzwerte im Rahmen der Bioäquivalenzstudie führen dazu, dass Plasmaspiegel von Generika und Originatoren um durchschnittlich lediglich ca zwei bis vier Prozent abweichen, was klinisch gesehen vernachlässigbar ist^{10,11}.

Das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES PharmMed hält fest, dass Bioäquivalenzstudien eine weltweit anerkannte und von allen

Arzneimittel-Zulassungsbehörden wissenschaftlich akzeptierte Untersuchungsmethode zum Nachweis der Gleichwertigkeit zwischen Originatoren und Generika sind. Die wissenschaftlich-pharmakologische Grundannahme, dass im Wesentlichen gleichartige Verläufe der Blutplasmaspiegel gleiche Konzentrationen am Wirkort widerspiegeln und einen im Wesentlichen gleichen Effekt von Wirksamkeit und Sicherheit gewährleisten, hat auch im Falle von Clopidogrel Generika – auch bei unterschiedlichen Salzen – Gültigkeit.

*Dr. Christoph Baumgärtel
AGES PharmMed, Institut
Zulassung & Lifecycle Management,
Leiter Abteilung Medizinisch-Klinische
Begutachtung. Experte in der
Pharmacokinetic-Expert Group und
Safety Working Party der EMEA.
christoph.baumgaertel@ages.at
Website: www.basg.at*

Referenzen

1. Stellungnahme der Österr. Kardiologischen Gesellschaft (ÖKG) zu Clopidogrel-Generika, <http://kardiologie-gefaessmedizin.universimed.com/artikel/stellungnahme-der-%C3%B6sterr-kardiologischen-gesellschaft-%C3%B6kg-zu-clo>
2. Kim SD Kwang W, Lee HW, Park DJ et al., Bioequivalence and tolerability of two clopidogrel salt preparations, besylate and bisulfate: A randomized, open-label, crossover study in healthy Korean male subjects, *Clin Ther* 2009; 31(4), 798-803
3. Neubauer H, Krüger JC, Lask S, Endres HG et al. Comparing the antiplatelet effect of clopidogrel hydrogensulfate and clopidogrel besylate: a crossover study. *Clin Res Cardiol* 2009; 98(9):533-540.
4. Österreichisches Arzneimittelgesetz (AMG), §10; http://www.basg.at/uploads/media/Arzneimittelgesetz_04.pdf
5. EU-Richtlinie, dir.2001/83/EC, http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol1/dir_2001_83_cons/dir2001_83_cons_20081230_de.pdf
6. EMA: CPMP/EWP/QWP/1401/98, Note for Guidance on the Investigation on Bioavailability and Bioequivalence, <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/qwp/140198en.pdf>
7. Tschabitscher D, Platzer P, Baumgärtel C, Müllner M. Generika - Qualität, Wirksamkeit und Austauschbarkeit. *Wien Klin Wochenschr* 2008;120:63-69
8. Stellungnahme des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen zu Clopidogrel Generika, 26.03.2010, http://www.basg.at/uploads/media/100325_Stellungnahme_Clopidogrel_Generika_1.pdf, http://www.basg.at/uploads/media/100325_Stellungnahme_Clopidogrel_Generika_2.pdf
9. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman SR et al. Clinical Equivalence of Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:2514-2526
10. American Medical Association, Featured Report: Generic Drugs (A-02), June 2002 AMA Annual Meeting, <http://www.ama-assn.org/ama1/pub/upload/mm/443/csaa-02.pdf>
11. Henney JE. Review of Generic Bioequivalence Studies From the Food and Drug Administration. *JAMA* 1999; 282:1995.