

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

„Aus der UAW-Datenbank“

Bei Nebenwirkungsmeldungen zu biologischen Arzneimitteln sollte auch die Handelsbezeichnung und die Chargennummer angegeben werden

Zusammenfassung

Biologische Arzneimittel enthalten Wirkstoffe, die mit Hilfe lebender Zellen oder Organismen hergestellt werden. Die Wirkstoffmoleküle sind größer und komplexer als die nicht biologischen Arzneimittel. Die Komplexität und Herstellungsweise kann bei biologischen Arzneimitteln zu einer Variabilität in Molekülen desselben Wirkstoffs führen. Dies gilt sowohl für unterschiedliche Arzneimittelchargen eines Herstellers als auch für biosimilare Arzneimittel verschiedener Hersteller. Aufgrund dieser Besonderheiten ist es bei Meldungen von Nebenwirkungen biologischer Arzneimittel erforderlich, dass neben der Wirkstoffbezeichnung (International Nonproprietary Name, INN) auch die Handelsbezeichnung und – wenn möglich – die Chargennummer angegeben werden. Nur so ist im Rahmen der Pharmakovigilanz eine gezielte Nachverfolgung von Meldungen zu Nebenwirkungen möglich.

Biologische Arzneimittel

Bei biologischen Arzneimitteln („Biologicals“) ist der Wirkstoff entweder selbst biologischen Ursprungs oder wurde aus biologischem Ursprungsmaterial erzeugt. Ausgangsstoffe biologischen Ursprungs werden zum Beispiel gewonnen aus Mikroorganismen und Organen, aus pflanzlichen oder tierischen Geweben, aus Zellen oder biologischen Flüssigkeiten (einschließlich Blut oder Plasma) oder auch aus biotechnologischen Zellgebilden (Zellsubstrate, rekombinant oder nicht, einschließlich Primärzellen) (1).

Zu den biologischen Arzneimitteln zählen z. B. monoklonale Antikörper und andere rekombinante Proteine. Bei diesen DNA-rekombinationstechnisch hergestellten Produkten wird die kodierende DNA in einen geeigneten Mikroorganismus oder eine Zelllinie eingebracht, in denen anhand dieser DNA ein entsprechendes Protein hergestellt wird. Das gewünschte Produkt steht dann nach weiteren Schritten zur Extraktion und Reinigung zur Verfügung. Ebenfalls zu den biologischen Arzneimitteln gehören Blutprodukte sowie immunologische Arzneimittel wie Sera und Impfstoffe (2). Darüber hinaus werden auch einige andere, nicht-rekombinant hergestellte Stoffe als biologische Arzneimittel angesehen wie z. B. unfraktionierte und niedermolekulare Heparine, Botulinumtoxin, Pancreatin, Hyaluronsäure oder Glucagon. Eine nicht abschließende Liste von biologischen Arzneimitteln ist im Internet verfügbar (3).

Biosimilare Arzneimittel

Ein biosimilares Arzneimittel („Biosimilar“) ist ein biologisches Arzneimittel, das derart entwickelt wurde, dass es einem bereits existierenden Arzneimittel – dem sogenannten Referenzarzneimittel – ähnelt (4). Im Unterschied zu den klassischen niedermolekularen synthetischen Nachahmer-Arzneimitteln (Generika) ist es bei biologischen Arzneimitteln aufgrund der Herstellungsverfahren und der komplexen Struktur nicht möglich, ein identisches Arzneimittelmolekül herzustellen. So können bei komplexen Proteinmolekülen wie monoklonalen Antikörpern zum Beispiel geringe Unterschiede in der Struktur der Kohlenhydrat-Seitenketten (Glykosylierung) bestehen. Für die Zulassung von Biosimilars müssen die Antragsteller daher durch präklinische und klinische Studien nachweisen, dass Abweichungen von dem Referenzarzneimittel sowie Variabilität des Arzneimittelmoleküls keine Auswirkungen auf Sicherheit oder Wirksamkeit haben. (5, 6).

In der Europäischen Union wurde erstmals 2006 mit dem Wachstumshormon Omnitrope® (Somatotropin) ein Biosimilar zugelassen. Weitere Zulassungen folgten mit den Wirkstoffen Epoetin alfa und zeta, Interferon alfa, Filgrastim und Follitropin alfa (7). Während es sich dabei jedoch um jeweils eher einfache biologische Moleküle handelt, wurden im letzten Jahr mit Inflectra® und Remsima® zwei Biosimilare eines monoklonalen Antikörpers (Infliximab) zugelassen (5). Infliximab ist ein Anti-TNF-alpha-Antikörper und wird angewendet zur Behandlung chronisch entzündlicher Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis, M. Bechterew, M. Crohn, Colitis ulcerosa und der Psoriasis. In den kommenden Jahren wird der Patentschutz für eine Reihe weiterer biologischer Arzneimittel auslaufen, wie z. B. Rituximab (MabThera®), Trastuzumab (Herceptin®) und Etanercept (Enbrel®), so dass mit der Einführung weiterer Biosimilars mit komplexer Molekülstruktur zu rechnen ist (8).

Pharmakovigilanz bei biologischen Arzneimitteln

Durch die Anforderungen der Arzneimittelbehörden für die Zulassung von biologischen einschließlich biosimilaren Arzneimitteln ist deren Wirksamkeit und Unbedenklichkeit sichergestellt (9). Es muss auch jeweils belegt werden, dass der Herstellungsprozess robust und stabil ist und zu einem Produkt mit konsistenter Qualität führt (5). Aufgrund der komplexen Struktur und Herstellungsweise von biologischen Arzneimitteln können jedoch sowohl Unterschiede zwischen verschiedenen Chargen eines Herstellers als auch zwischen Biosimilars verschiedener Hersteller bestehen (10). Die Europäische Kommission hat die Mitgliedsstaaten daher verpflichtet, u. a. durch geeignete Methoden zur Informationssammlung sicherzustellen, dass bei Berichten über vermutete Nebenwirkungen durch biologische Arzneimittel diese eindeutig zu identifizieren sind, wobei der Name des Arzneimittels und die Nummer der Herstellungscharge genau angegeben werden sollten (11). Zur Erreichung dieses Ziels ist die gezielte Mithilfe der Ärzteschaft bei der Dokumentation und Weitergabe der Information erforderlich, denn nur so können aufgetretene unerwünschte Reaktionen einem bestimmten Herstellungsort und -verfahren bzw. einer bestimmten Charge zugeordnet werden. Zum Beispiel kann die unterschiedliche Glykosylierung eines Proteinmoleküls während der Herstellung eine veränderte Immunogenität nach sich ziehen (12). Die Bandbreite von unerwünschten Reaktionen aufgrund einer veränderten Immunogenität reicht von einer Antikörperbildung gegen das Arzneimittel ohne klinische Bedeutung bis hin zu schweren, lebensbedrohlichen Unverträglichkeitsreaktionen.

Für die gezielte Nachverfolgung von Nebenwirkungsmeldungen zu biologischen Arzneimitteln im Rahmen der Pharmakovigilanz reicht die alleinige Angabe der Wirkstoffbezeichnung (International Nonproprietary Name, INN) daher nicht aus. Es muss immer der Handelsname des jeweiligen Präparats und, wenn möglich, die Chargennummer angegeben werden, damit jede Meldung genau zugeordnet werden kann (6). Allerdings sollte die Meldung auch erfolgen, wenn diese Angaben nicht bekannt sind. In solchen Fällen steht dann im Vordergrund, dass eine Nebenwirkung zumindest im Zusammenhang mit dem jeweiligen Wirkstoff erfasst und in zukünftige Nutzen-Risiko-Bewertungen einbezogen werden kann.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können online über unsere Website www.akdae.de melden oder unseren Berichtsbogen verwenden, der regelmäßig im Deutschen Ärzteblatt abgedruckt wird.

LITERATUR

1. Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. Anhang 1: Modul 3: Chemische, pharmazeutische und biologische Informationen zu Arzneimitteln, die chemische und/oder biologische Wirkstoffe enthalten: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20070126:de:PDF>. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften 2001; L 311: 67–128.
2. Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human: CMDh Questions & Answers Biologicals: http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CMDh_269_2012_Rev0_2012_10.pdf. Doc. Ref.: CMDh/269/2012; October 2012.
3. Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human: Overview of biological active substances of non-recombinant origin: http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Compilation_Biological_Active_Substance_non-recombinant_origin.pdf. June 2007.
4. EMA: Fragen und Antworten zu Biosimilar-Arzneimitteln (ähnliche biologische Arzneimittel): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf. EMA/837805/2011. London, 27. September 2012.
5. Müller-Berghaus J, Keller-Stanislawski B: Erste Antikörper-Biosimilar-Zulassung: Infliximab. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2013; 4(4): 7–12.
6. EMA, CHMP: Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010. London, 30 May 2012.
7. EMA: Find medicine/Human medicines/European public assessment reports/ Browse by type: Biosimilars: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Zuletzt geprüft: 15. August 2014.
8. Choy E, Jacobs IA: Biosimilar safety considerations in clinical practice. *Semin Oncol* 2014; 41(Suppl 1): S3–14.
9. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu Biosimilars: <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/Weitere/20081209.pdf>. Berlin, 9. Dezember 2008.
10. Weise M, Bielsky MC, De SK, et al.: Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 2012; 120: 5111–7.
11. Richtlinie 2010/84/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2010 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel hinsichtlich der Pharmakovigilanz. Amtsblatt der Europäischen Union 2010; L 348: 74–99.
12. EMA: Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf. Doc. Ref. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006. London, 13 December 2007.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin, Postfach 12 08 64, 10598 Berlin, Telefon: 030 400456-500, Fax: 030 400456-555, E-Mail: info@akdae.de, Internet: www.akdae.de □