

Arzneimittelsicherheit

Besondere Aufmerksamkeit bei Biologicals

AMK / Bereits kleine Abweichungen im komplexen Herstellungsprozess von Biologicals können die Eigenschaften des Endprodukts entscheidend verändern. Zudem sind die Ergebnisse präklinischer Studien wegen speziesspezifischer Wirkungen nur sehr eingeschränkt auf den Menschen übertragbar. Verglichen mit chemischen Arzneistoffen ist ihr Sicherheitsprofil zum Zeitpunkt der Zulassung noch weniger bekannt.

Biologicals sind eine relativ neue Klasse von Arzneimitteln, deren aktiver Bestandteil aus menschlichen oder tierischen Organismen, Zellen oder Mikroorganismen stammt. Eine niederländische Arbeitsgruppe untersuchte Biologicals, die zwischen Januar 1995 (Beginn der zentralen EU-Zulassung) und Juni 2007 in den USA und der EU zugelassen wurden, im Hinblick auf die Häufigkeit, die Zeitpunkte und die Art von behördlichen Sicherheitsmaßnahmen (1). Dazu zählten zum Beispiel schriftliche Mitteilungen an die Angehörigen der Gesundheitsberufe wie »Dear Health Care Professional Let-

de. 136 Arzneimittel waren in den USA, 105 in der EU und 67 in beiden Regionen zugelassen. Unter den Produkten fanden sich monoklonale Antikörper, Zytokine, Enzyme, Wachstumsfaktoren, Interferone und Rezeptoren.

87 behördliche Anordnungen wurden für 41 (23,6 Prozent) dieser Arzneimittel erlassen. Eine Marktrücknahme war nicht darunter. Die Wahrscheinlichkeit einer ersten Sicherheitsmaßnahme betrug 14 Prozent in den ersten drei und 29 Prozent in den ersten zehn Jahren nach der Zulassung. Das jeweils erste Biological einer neuen Gruppe

Die Warnungen wurden den Systemorganklassen nach dem international in der Arzneimittelzulassung verwendeten Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) zugeordnet. Häufig betroffen waren

- allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort,
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen,
- Erkrankungen des Immunsystems,
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie
- gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen.

Die meisten Biologicals werden parenteral angewandt; insofern überraschte der Schwerpunkt bei den Beschwerden am Applikationsort nicht. Da sehr viele Biologicals aufgrund ihrer immunmodulatorischen Effekte eingesetzt werden, ist es auch plausibel, dass Infektionen und immunologische Störwirkungen den Behörden häufiger Anlass zu Warnungen gaben. Die Autoren sind der Ansicht, dass die präklinischen Untersuchungen vieler Biologicals bereits auf potenzielle Risiken in diesem Bereich hindeuteten und ein besonders intensives Monitoring im Hinblick auf immunologische Störwirkungen erfordert hätten und weiterhin erfordern.

Die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker bittet daher die Apotheken, Hinweise auf immunologische Störungen bei Patienten, die Biologicals erhalten, als Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zu melden. Apotheken können zwar in der Regel nur die subjektiven Einschätzungen der Patienten wiedergeben, dennoch ist es sinnvoll, die Patienten auch aktiv nach ihren Erfahrungen mit der Anwendung und der Verträglichkeit von Biologicals zu fragen, zum Beispiel nach Infektionsfähigkeit und Anzeichen für Infektionen.

Eine gute Übersicht von in Deutschland verfügbaren gentechnisch hergestellten Arzneimitteln findet sich unter: www.vfa.de/download/SHOW/de/forschung/am-entwicklung/amzulassungen-gentec.html/genteczulassungen.pdf /



In der Basistherapie der rheumatoiden Arthritis kommen mehr Biologicals zum Einsatz. So zum Beispiel der Interleukin-1-Antagonist Anakinra sowie die TNF- α -Blocker Adalimumab, Etanercept und Infliximab.

Foto: Roche

ters«, die Anordnung zusätzlicher Warnhinweise in den Produktinformationen, sogenannte »Black Box Warnings«, sowie Marktrücknahmen. Die Sicherheitsmaßnahmen wurden bis Juni 2008 berücksichtigt, sodass alle Produkte für mindestens ein Jahr beobachtet wurden.

Insgesamt gingen 174 Biologicals in die Untersuchung ein. Nicht berücksichtigt wurden Impfstoffe und Allergene, Plasmasersatzmittel sowie Produkte, deren Indikation im Erfassungszeitraum erweitert wur-

hatte ein 3,7-fach erhöhtes Risiko einer ersten Sicherheitsmaßnahme als später zugelassene Produkte dieser Gruppe (12,0/1000 Monate gegenüber 2,9/1000 Monate). Die Wahrscheinlichkeit für eine »Black Box Warning« betrug 17 Prozent in den ersten zehn Jahren nach der Zulassung. In einer Untersuchung von neu zugelassenen, chemisch synthetisierten Arzneistoffen bis 1999 hatte die Wahrscheinlichkeit für eine »Black Box Warning« in diesem Zeitraum 10 Prozent betragen.

Literatur

- (1) Giezen, T. H. et al.: Safety-related Regulatory Actions for Biologicals Approved in the United States and the European Union: J. Am. Med. Assoc. 300, 1887-1896 (2008) (<http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/300/16/1887>)