

# Gentechnisch hergestellte Medikamente – Zulassung

1

2

3

4

5

6

7

8

# CHO- Zellen

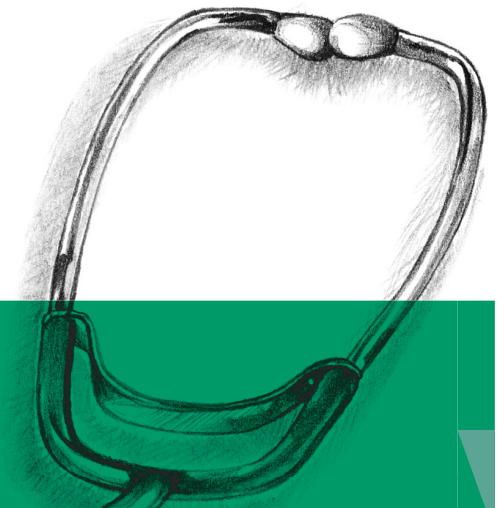


## **Interferone gegen Multiple Sklerose**

Genauere Beobachtungen können sehr aufschlussreich sein. Zum Beispiel machen Menschen selten gleichzeitig zwei verschiedene Virusinfektionen wie Windpocken und Masern durch. Ursache dafür sind körpereigene Eiweisse, sogenannte Interferone, die von bereits virusinfizierten Zellen produziert werden. Interferone können nicht infizierte Zellen über eine gewisse Zeit vor einer Infektion schützen.

Weiter fand man heraus, dass Interferon beta den Verlauf der Multiplen Sklerose (MS) hemmen kann, insbesondere, wenn die Behandlung in einem frühen Stadium der Krankheit begonnen wird. MS ist eine schubweise verlaufende Entzündungskrankheit des Gehirns und Rückenmarks, deren Ursache heute noch nicht bekannt ist, die aber mit Ausfallserscheinungen wie Seh- und Empfindungsstörungen, Muskelschwäche und Lähmungen einhergeht.

Die Firma Serono SA ist seit längerem in der MS-Forschung tätig und hat vor 2 Jahren das Medikament Rebif® mit dem gentechnisch hergestellten Wirkstoff Interferon- $\beta$ -1a auf den Markt gebracht. (→ Gesetzliche Grundlagen).



# Interferon beta

# Interferon-β-1a

## Konkreter gentechnischer Eingriff

### Produktion in Hamsterzellen

Interferone werden im menschlichen Körper nur in sehr geringen Mengen gebildet. Um einen MS-Patienten eine Woche lang mit Interferon-β-1a zu behandeln, müssten ca. 8 Liter Blut aufbereitet werden. Dies ist aufwändig, zumal Blutreserven ohnehin knapp sind. Deshalb hat man schon früh nach anderen Lösungen gesucht. Interferon-β-1a wurde zuerst aus menschlichen Zellen gewonnen, die für diesen Zweck in Zellkulturgefässen (in-vitro) gezüchtet wurden. 1993 wurde die Produktion auf ein gentechnisches Verfahren mit Hamsterzellen umgestellt. Diese sogenannten CHO-Zellen (Chinese Hamster Ovary) sind gut untersucht und werden bereits seit über 40 Jahren in Laboratorien verwendet.

Die Produktion von menschlichem Interferon-β-1a in Hamsterzellen wurde erst mit der Identifikation des entsprechenden Gens möglich. Dieses Gen wurde zusammen mit regulatorischen DNA-Abschnitten, die eine kontinuierliche und hohe Aktivität des Gens ermöglichen, in die Hamsterzellen eingefügt, wo nun die "fremde" Erbinformation in das gewünschte Interferon übersetzt wird.

## Ausgewählter Aspekt der Molekularbiologie

### Zucker bestimmen die Wirkung

Eiweisse können heute mit Hilfe der Gentechnik sowohl in Bakterien und Pilzen als auch in pflanzlichen und tierischen Zellen hergestellt werden. Manche Eiweisse enthalten, wie das Interferon-β-1a, noch zusätzliche Zuckerbau-teile. In diesem Fall kommen für die Produktion nur tierische oder menschliche Zellen in Betracht, da nur in diesen die Verzuckerung richtig funktioniert, welche für die Wirkung des Medikaments notwendig ist. Die Verzuckerung beeinflusst zum Beispiel die Lebensdauer der Eiweisse, die Geschwindigkeit der Aufnahme im Körper sowie die Fähigkeit, an den Zielort zu binden.

## Hintergrundthema

### Vergleich zwischen gentechnisch und konventionell hergestellten Medikamenten

Bereits vor 1993, als Interferon-β-1a noch nicht mit gentechnisch veränderten Organismen (GVO) hergestellt wurde, war es als Medikament auf dem Markt und wurde für therapeutische Zwecke eingesetzt. Durch die Umstellung der Produktion hat sich die Herstellungsmethode verändert, nicht aber das Produkt selbst.

Das Eiweiss Interferon-β-1a wird von den gentechnisch veränderten Zellen in das Nährmedium abgegeben und danach in einem aufwändigen Reinigungsprozess von den Zellen und dem Kulturmedium getrennt (Faltblatt Nr. 7). Wenn, wie in diesem Fall, das gewonnene Medikament mit dem herkömmlichen Produkt identisch ist, unterscheidet der Gesetzgeber für die Zulassung pharmazeutischer Wirkstoffe nicht zwischen gentechnisch und konventionell hergestellten Produkten. Vorschriften des eidgenössischen und kantonalen Arzneimittelrechts sind deshalb für Medikamente, die auf gentechnologischem Weg gewonnen werden, – ohne Sonderbestimmungen – in gleicher Weise anwendbar (→ Gesetzliche Grundlagen).

Weitergehende Bestimmungen sind zu berücksichtigen, wenn es sich beim Medikament selbst um gentechnisch veränderte Organismen handelt (→ Faltblatt Nr. 6).



## Gesetzliche Grundlagen

### Rechtliche Grundlagen für die Zulassung (Registrierung) eines Medikaments

Das Zulassungsverfahren und die Deklaration von Arzneimitteln, die gentechnisch veränderte Organismen enthalten oder aus solchen bestehen, richten sich nach den Bestimmungen der folgenden Richtlinien der Interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel (IKS)<sup>1</sup>:

- Regulativ über die Ausführung der interkantonalen Vereinbarung über die Kontrolle der Heilmittel (IKV-Regulativ),
- Richtlinien der IKS über die Deklaration von gentechnisch veränderten Organismen in Arzneimitteln (GVO-Deklarationsrichtlinien)

Der Gesuchsteller muss ausführliche Unterlagen über Toxizität, Wirksamkeit und relative Unbedenklichkeit des Medikaments einreichen:

#### Art. 10. Abs. 2 IKV-Regulativ Anforderungen

Der Gesuchsteller hat der IKS mit der Anmeldung zur Registrierung ein vollständiges Gesuch einzureichen, welches die in den Art. 11 bis 13 genannten Unterlagen enthält (...).

Die Gesuchsunterlagen müssen dem aktuellen Stand der Wissenschaft und Technik entsprechen. Im Rahmen der "International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use" (ICH) werden von Expertinnen und Experten Richtlinien hinsichtlich der technischen und wissenschaftlichen Anforderungen für die Zulassung von Arzneimitteln erarbeitet.

Für mit GVO erzeugte oder GVO-enthaltende Arzneimittel bestehen Vorschriften nach dem europäischen Arzneibuch und den einschlägigen Richtlinien der EU (EU-Richtlinie "Guidelines on the Quality, Safety and Efficacy of Medical Products for Human Use" und 75/318/EWG "Production and Quality Control of Medicinal Products Derived by Recombinant DNA-Technology").

Die eingereichten Unterlagen werden von einem Begutachtungskollegium hinsichtlich Zusammensetzung, Wirksamkeit, Gesundheitsschädlichkeit und Verkaufsart geprüft (Art. 15 IKV-Regulativ). Ein Arzneimittel wird registriert und damit zugelassen, wenn auf Grund der Begutachtung der analytischen, toxikologischen und klinischen Unterlagen das Nutzen/Risiko-Verhältnis des Arzneimittels positiv beurteilt wird, die Ergebnisse der Laboruntersuchungen den Qualitätsanforderungen entsprechen und der Gesuchsteller nachweist, dass die Herstellung den dafür geltenden Anforderungen genügt.

Das Zulassungsverfahren zum Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die gentechnisch veränderte Organismen enthalten, muss mit dem Bundesamt für Umwelt, Wald und Landschaft (BUWAL) koordiniert werden. Diese Koordination, die in Art. 13 der Freisetzungsverordnung (FrSV) geregelt ist, wird in der Verordnung über die Arzneimittel (VAM), die am 1. Januar 2002 in Kraft getreten ist, umgesetzt.

Die VAM enthält auch die Deklarationsvorschrift für diese Medikamente (Art. 16 VAM).

Die Deklaration von GVO in Arzneimitteln richtet sich nach den Anforderungen der Artikel 2 - 5 der GVO-Deklarationsrichtlinien.

#### Deklaration Art. 2 Abs. 1 GVO-Deklarationsrichtlinie

Die Bestimmungen dieser Richtlinien gelten für Arzneimittel der Human- und Veterinärmedizin, die GVO enthalten oder aus solchen bestehen.

Die gentechnische Veränderung muss beim Medikament Rebit® nicht deklariert werden, da das Endprodukt keine gentechnisch veränderten Organismen enthält.

<sup>1</sup> Am 1.1. 2002 trat das neue Heilmittelgesetz (HMG) in Kraft, und die IKS wurde durch das Schweizerische Heilmittelinstitut (Swissmedic) ersetzt. In materieller Hinsicht bleiben die Anforderungen an die Herstellung von Arzneimitteln in der neuen Gesetzgebung weitgehend unverändert.

### Ablauf des Zulassungsverfahrens

#### Zulassungsverfahren für das Medikament Rebif®

Das Gesuch zur Registrierung des Medikaments Rebif® wurde im Winter 1998 von der Firma Serono SA bei der Abteilung Biotechnologika der Interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel (IKS) eingereicht<sup>2</sup>. Es durchlief das aus 5 Schritten bestehende Registrierungsverfahren für die Medikamentenzulassung: Nach der formalen Vollständigkeitskontrolle (Dauer 1 - 2 Wochen) wurde unter Einbezug eines unabhängigen Expertengremiums die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit des Medikaments aufgrund der vorgelegten Dokumentation überprüft (Dauer 6 Monate). Dabei wurden auch bereits früher durchgeführte Labortests und klinische Untersuchungen der Gesuchstellerin

begutachtet. In einem dritten Schritt beurteilte die IKS die Qualität anhand eines eingereichten Medikamentenmusters, wobei Spezialisten der IKS Laboranalysen vornahmen. Insgesamt dauerte das ganze Registrierungsverfahren 10 Monate.

Da das Medikament den schweizerischen Vorschriften bezüglich Qualität, Wirkung und Risiken entsprach, wurde es am 23. Dezember 1998 unter Vorbehalt der Rezeptpflicht für vorerst 5 Jahre zugelassen und eine Registrierungsurkunde ausgestellt.

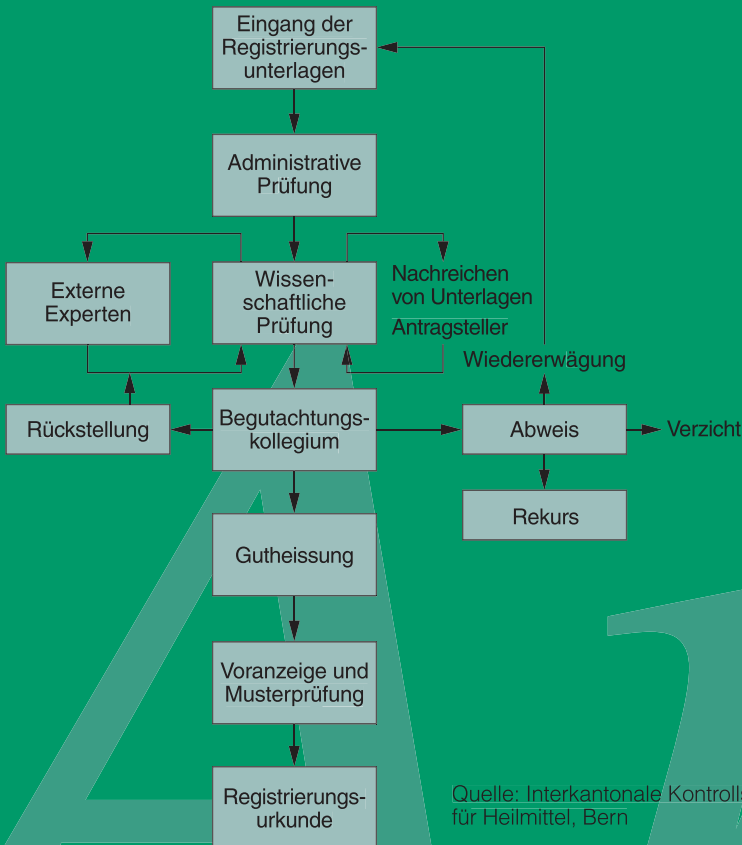
Die Rezeptpflicht gewährleistet die Abgabe des Medikamentes durch Fachpersonen und stellt die damit erforderliche Information und Betreuung der Patienten sicher.

### Portrait

#### Portrait Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic)

Für die Zulassung und Kontrolle der meisten Arzneimittel waren bisher die Kantone zuständig. Diese Zulassungen stützten sich auf ein interkantonales Konkordat (IKV) ab und wurden von der Interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel (IKS) bewilligt. Dies änderte sich am 1. Januar 2002. Mit dem Inkrafttreten des Heilmittelgesetzes schlossen sich die IKS und die Fachinheit Heilmittel des Bundesamtes für Gesundheit zur Swissmedic zusammen. Auf diese Weise wurden die bisherigen Erfahrungen und das heutige Wissen zusammengeschlossen und wirksam gebündelt. Haupttätigkeiten von Swissmedic sind die Zulassung und weitere Überwachung von Arzneimitteln. Swissmedic nimmt ausserdem Meldungen über klinische Versuche entgegen, ist für die Bewilligung von Gentherapieversuchen sowie die Überwachung der Arzneimittelwerbung zuständig und gibt das schweizerische und in der Schweiz geltende europäische Arzneimittelbuch (Pharmakonöe) heraus.

#### Schema zum Ablauf des Zulassungsverfahrens Registrierungsverfahrens der IKS



Quelle: Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel, Bern

<sup>2</sup> Ab dem Januar 2002 werden Medikamente wie Rebif® neu durch das Heilmittelinstitut Swissmedic zugelassen.

Gentechnologie im Schweizer Recht, Faltblatt Nr. 8

# DS. 1 GVO

## Impressum

**Herausgeber:**  
Forum Genforschung  
der Schweizerischen Akademie  
der Naturwissenschaften SANW

**Text:**  
Küng – Biotech + Umwelt

**Auflage:**  
2000 Ex.

**Gestaltung:**  
[www.gilgen-design.ch](http://www.gilgen-design.ch)

# VAMM



SANW /  
ASSN  
Bärenplatz 2  
3011 Bern

Tel. 031 310 40 20  
Fax 031 310 40 29  
[sanw@sanw.unibe.ch](mailto:sanw@sanw.unibe.ch)  
[www.sanw.ch](http://www.sanw.ch)