

// Abschied von „-mab“ – neue internationale Freinamen (INN) für monoklonale Antikörper //

K. WEISSER*

(PEI)

*Mitglied der INN Expert Group der WHO

Monoklonale Antikörper stellen die größte Wirkstoffgruppe innerhalb der biologischen Arzneimittel dar. Sie umfassen inzwischen eine große Vielfalt an Strukturen und Molekülgrößen – von kleinen Fragmenten über vollständige Immunglobuline bis hin zu multispezifischen Fusionsproteinen. Im Rahmen des INN (international nonproprietary name)-Programms der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurde 1991 das erste Schema zur Benennung monoklonaler Antikörper als pharmazeutische Wirkstoffe mit der Stammsilbe *-mab* (z. B. Infliximab) eingeführt. Die enorme Anzahl von monoklonalen Antikörpern, die in den letzten Jahren entwickelt wurden, sowie deren zunehmende strukturelle Komplexität zwang die WHO-Expertengruppe zu einer grundlegenden Überarbeitung der Nomenklatur. Diese wurde im Oktober 2021 von der WHO in Kraft gesetzt und ausführlich erläutert.^{1,2,7} Sie wird im Folgenden zusammengefasst vorgestellt.

HINTERGRUND

Ein weltweit einheitliches und nachvollziehbares Nomenklatorsystem für alle pharmazeutischen Wirkstoffe ist unverzichtbar für die eindeutige Identifizierung während der klinischen Entwicklung, bei der Überwachung der Sicherheit nach Zulassung (Pharmakovigilanz), im Hinblick auf Fälschungen sowie für eine sichere Verschreibung und die Kommunikation zwischen Angehörigen der Gesundheitsberufe und Wissenschaftlern.

Die WHO etablierte bereits 1953 die INN Expert Group, die solche internationalen Freinamen für neue chemische und biologische Arzneistoffe vergibt. Ein INN ist nicht geschützt (nonproprietary), weltweit einheitlich frei zugänglich und eindeutig mit der Struktur einer einzelnen Substanz verknüpft. Die Namen müssen sowohl in der Schreibweise als auch im Klang unverwechselbar sein und nach Möglichkeit leicht aussprechbar in allen Sprachen. Dabei müssen sie sich deutlich von gewöhnlichen wissenschaftlichen Namen oder Markennamen von Arzneimitteln und anderen Produkten aus dem medizinischen Bereich unterscheiden.³

Pharmakologisch und/oder strukturell verwandte Substanzen werden in INN-Stämmen gruppiert, die einen Teil des Namens (Stammbezeichnung) gemeinsam haben. Diese Stammbezeichnung steht meistens am Ende des Namens (Suffix) und erleichtert die Zuordnung ähnlicher Substanzen in Struktur und/oder Wirkungsweise, z. B. *-ase* für Enzyme, *-vir* für antivirale Substanzen oder *-tinib* für Tyrosinkinase-Inhibitoren.⁴ In manchen sehr komplexen Stämmen gibt es außerdem noch spezifische Silben als Infixe, in die Wortmitte eingefügte Sprachelemente, die Untergruppen innerhalb eines Stammes bezeichnen, wie zum Beispiel *-navir* für HIV-Proteasehemmer oder *-brutinib* für Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren. Das Präfix (Sprachelemente zu Beginn des Wortes) des Namens wird in diesen Schemata zufällig gewählt, z. B. Rito- in *Ritonavir* oder Tira- in *Tirabrutinib*.

INN FÜR MONOKLONALE ANTIKÖRPER ALS ARZNEISTOFFE

Für die Gruppe der monoklonalen Antikörper (monoclonal antibodies, mAb) als Arzneistoffe wurde 1991 ein Nomenklatorschema mit dem eingängigen Stammsuffix *-mab* eingeführt. Seither hat es mehrere Anpassungen in den Infixen gegeben: So entfiel 2015 das Infix, das die Herkunft (Spezies) der

Antikörper kennzeichnete (z. B. *-o-* für Maus, *-xi-* für chimär, *-zu-* für humanisiert und *-u-* für human), und es kamen Infixe, die pharmakologische Angriffspunkte bezeichnen (z. B. *-n(e)-* für neuronal, *-tox(a)-* für Toxin), dazu.^{2,5}

In den letzten Jahren war ein enormer Anstieg an Neuentwicklungen und damit INN-Anträgen aus dieser Wirkstoffgruppe zu verzeichnen. Es ist absehbar, dass dieser Trend auch in Zukunft anhalten wird.⁶ Monoklonale Antikörper stellen inzwischen die größte Wirkstoffgruppe innerhalb der biologischen Arzneimittel. Bis April 2022 waren 879 INN für mAbs vergeben.² Hierbei ist zu berücksichtigen, dass es nur wenige davon bis zur Zulassung als Arzneimittel schaffen. Zum Jahresbeginn 2022 befanden sich nur 114 mAbs mit INN auf dem Markt, aber einmal vergebene Namen werden nicht gelöscht.² Diese enorme Anzahl an vergebenen Namen schränkt die Möglichkeit für zukünftige unverwechselbare INN immer mehr ein. Aus diesem Grund beschloss die WHO-Expertengruppe 2021, die Nutzung des Stammes *-mab* einzustellen. An die Stelle sollte ein neues Nomenklatursystem treten, was zum einen den neueren technischen Entwicklungen und der zunehmenden Diversität der Antikörper besser gerecht würde und zum anderen wieder mehr Flexibilität in der Namensgebung erlaubte.

Im Oktober 2021 verabschiedete die WHO das neue Nomenklaturschema für monoklonale Antikörper und machte dies auf der Website⁷ sowie in zwei Publikationen^{1,2} ausführlich bekannt.

NEUES SCHEMA MIT VIER STAMMSILBEN

Die Wirkstoffgruppe der monoklonalen Antikörper und daraus abgeleiteter Substanzen umfasst alle Moleküle, die mindestens eine variable Domäne eines Immunglobulins enthalten. Das Spektrum reicht von sehr kleinen Fragmenten aus variablen Domänen (z. B. Einzeldomänen-Antikörper mit einer molaren Masse von etwa 15 kDa) über vollständige Immunglobuline (z. B. IgG, etwa 150 kDa) bis zu multispezifischen Immunglobulin-Fusionsproteinen (z. B. IgG-2scFv, > 150 kDa). Sie werden nun in vier ungefähr gleich starke Gruppen unterteilt. Jede dieser vier Gruppen bildet einen eigenen Stamm mit einer spezifischen Endung, drei für monospezifische und eine für bi-/multispezifische Immunglobuline (siehe Kasten). Eine im Sinne der Arzneimittelsicherheit wichtige und unumstößliche Regel ist, dass einmal vergebene INN niemals rückwirkend geändert oder gelöscht werden. Somit bleiben auch alle bisher vergebenen INN mit der Endung *-mab* erhalten.²

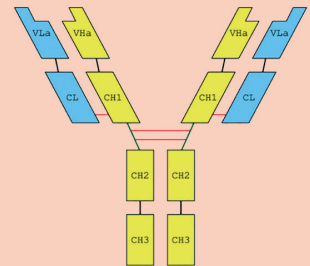
INFIXE IM NEUEN SCHEMA

Die bisherigen Infixe zur Bezeichnung von Untergruppen nach pharmakologischen Angriffspunkten (targets) der Antikörper (z. B. *-ta-* für antitumoral oder *-vi-* für antiviral) wurden weitestgehend in das neue Schema übernommen, d. h., alle vier neuen Stämme können mit diesen Infixen versehen werden. Eine Neuerung betrifft das Infix *-li-* (für „immunmodulatorisch“), das als wenig informativ und völlig überlastet angesehen wurde. Es wird nun in zwei Subgruppen geteilt (*-sto-* für „immunstimulatorisch“ und *-pru-* für „immunsuppressiv“), welche die Richtung der immunologischen Wirkung anzeigen (siehe Tabelle).²

NEUE SCHEMATISCHE EITEILUNG DER MONOKLONALEN ANTIKÖRPER MIT VIER STAMMSILBEN UND DEREN BEDEUTUNG^{2,7}

-*tug* für „unmodified immunoglobulins“

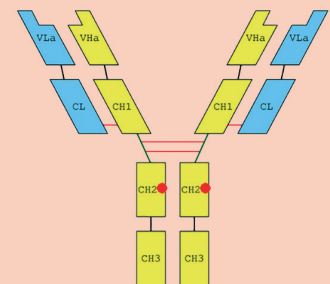
Die Stammendung *-tug* wird für monospezifische, vollständige Immunglobuline verwendet, die unveränderte konstante Regionen (Fc) und ein identisches Set von Komplementaritätsbestimmenden Regionen (CDRs, complementarity determining regions) aufweisen, die das gleiche Epitop binden. Die Gruppe beinhaltet Immunglobuline jeder Spezies (z. B. auch die Schwere-Ketten-Antikörper aus der Familie der Camelidae) und aller Immunglobulinklassen (IgG, IgM, IgA etc.). Vom Aufbau her entsprechen sie natürlichen Antikörpern, wie sie in vivo vom Immunsystem generiert werden könnten. Diese Gruppe beinhaltet aber auch chimäre und humanisierte Antikörper.



-*bart* für „artificial immunoglobulins“

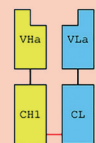
Die Stammendung *-bart* wird für monospezifische, vollständige Immunglobuline verwendet, bei denen die konstanten Regionen (Fc) modifiziert wurden. Dabei wurde irgendwo eine Veränderung der Aminosäuresequenz vorgenommen, zum Beispiel:

- zum Zweck der Stabilisierung (z. B. Austausch Serin gegen Prolin in der IgG4-Gelenk(hinge)region,
- um eine Glykosylierungsstelle zu entfernen oder neu einzuführen,
- um die Bindung an Fc-Rezeptoren zu verändern oder
- weitere variable Domänen gegen das gleiche Epitop anzuheften.



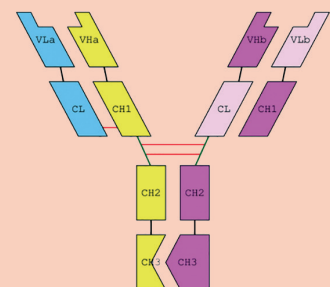
-*ment* für „immunoglobulin fragments“

Die Stammendung *-ment* wird für monospezifische Fragmente verwendet, die mindestens eine antigenbindende variable Domäne eines Immunglobulins enthalten. Sie können eine vollständige, nur Teile einer oder gar keine konstante Region aufweisen (z. B. Fab-Fragmente, scFv-Fc-Konstrukte).



-*mig* für „multi-specific immunoglobulins“

Die Stammendung *-mig* wird für alle bi- und multispezifischen Immunglobuline verwendet, die verschiedene variable Domänen mit unterschiedlichen Sets von CDRs aufweisen. Dies erfolgt ungeachtet ihres Formats (natürlich oder modifiziert), ihrer Größe (vollständig oder Fragment) und Form (ohne oder mit Erweiterungen). Hierunter fallen aber nicht solche, die durch ein einziges Set von CDRs multiple Spezifitäten besitzen (z. B. in *bimekizumab*).



Abbildungen im Kasten: Beispielhafte Antikörperperfor- mate für jede Gruppe

(roter Punkt: Modifikation der Sequenz; die Farben Blau/Gelb und Magenta/Rosa markieren unterschiedliche Spezifität)

Erstellt mit freundlicher Unterstützung von Andrew C.R. Martin, University College London (UCL).
www.bioinf.org.uk/software/abydraw

Tabelle: Aktualisierte Liste von Infixen für INN von monoklonalen Antikörpern und deren Bedeutung^{2,7}

(Neuerungen sind in Rot dargestellt)

| Infix | Definition |
|--------|--|
| -ami- | serum amyloid protein (SAP)/amyloidosis |
| -ba- | bacterial |
| -ci- | cardiovascular |
| -de- | metabolic or endocrine pathways |
| -eni- | enzyme inhibition |
| -fung- | fungal |
| -gro- | growth factor and growth factor receptor |
| -ki- | cytokine and cytokine receptor |
| -ler- | allergen |
| -sto- | immunostimulatory |
| -pru- | immunosuppressive |
| -ne- | neural |
| -os- | bone |
| -ta- | tumour |
| -toxa- | toxin |
| -vet- | veterinary use |
| -vi- | viral |

ANTIKÖRPER-WIRKSTOFF-KONJUGATE

Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC, antibody drug conjugate) werden in der Tumorthherapie verwendet, wobei die Selektivität einer zielgerichteten Antikörpertherapie mit dem Potenzial zytotoxischer Wirkstoffe verknüpft wird. Die Nomenklatur der ADC besteht aus dem Antikörpernamen und einem zweiten Wort für den konjugierten Wirkstoff (z. B. *Brentuximab vedotin*). Dieses Prinzip wird beibehalten und die zukünftigen Antikörper-INN darin entsprechend verwendet (z. B. *xxx-tug vedotin*).²

ANTIKÖRPER IN FUSIONSPROTEINEN

Das INN-Programm definiert ein Fusionsprotein als „ein multifunktionales Protein, das von einer einzigen Nukleotidsequenz abgeleitet ist, die zwei oder mehr kodierende Regionen für separate Proteine verknüpft, von denen mindestens zwei eine pharmakologische Wirkung entfalten“.² Solche Moleküle erhalten (seit 2017) die Stammsilbe *-fusp*.

Wenn in dem Fusionsprotein vollständige Antikörper oder Antikörperfragmente enthalten sind, ist das an dem Infix *-a-* erkennbar, beispielsweise *tebentafusp*, ein Fusionsprotein eines T-Zell-Rezeptors (*-t-*) und eines Anti-CD3-Antikörpers (*-a-*).

ANTIKÖRPER ALS KOMPONENTEN IN ZELLTHERAPEUTIKA

Komponenten von monoklonalen Antikörpern befinden sich auch in Arzneimitteln für neuartige Therapien (advanced therapy medicinal products, ATMPs). So besteht beispielsweise die extrazelluläre

REFERENZEN

1. Balocco R et al.: New INN nomenclature for monoclonal antibodies. *Lancet*. 2022;399(10319):24
2. Guimaraes Koch SS et al.: International nonproprietary names for monoclonal antibodies: an evolving nomenclature system. *MAbs*. 2022;14(1):2075078. doi: 10.1080/19420862.2022.2075078
3. WHO. Guidance on the use of international nonproprietary names (INNs) for pharmaceutical substances. 2017; [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/international-nonproprietary-names-\(inn\)/who-pharm-s-nom-1570.pdf](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/international-nonproprietary-names-(inn)/who-pharm-s-nom-1570.pdf)
4. World Health Organization. The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances 2018 (StemBook2018). World Health Organization. 2018; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/275695>. Lizenz: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
5. International Nonproprietary Names (INN) for biological and biotechnological substances (a review). Geneva (Switzerland): World Health Organization. 2019; <https://www.who.int/publications/i/item/who-emp-rht-tsn-2019-1>
6. Robertson JS et al.: The INN global nomenclature of biological medicines: a continuous challenge. *Biologicals*. 2019;60:15-23
7. [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/international-nonproprietary-names-\(inn\)/new_mab_nomenclature_2021rev.pdf?sfvrsn=f3247646_9&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/international-nonproprietary-names-(inn)/new_mab_nomenclature_2021rev.pdf?sfvrsn=f3247646_9&download=true)

Domäne des CAR(chimärer Antigenrezeptor)-Konstruktes in konventionellen CAR-T-Zellen aus einem Antikörperfragment (single chain variable fragment, scFv), in dem eine variable Domäne der schweren (VH) und der leichten Kette (VL) durch einen Linker verbunden ist. Solche Zellen folgen einer eigenen für Zelltherapeutika etablierten INN-Nomenklatur und bleiben daher von dem neuen Schema für die monoklonalen Antikörper unberührt.²

FAZIT

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat im Oktober 2021 ein neues INN(internationale Freinamen)-Schema zur Benennung von monoklonalen Antikörpern als pharmazeutische Wirkstoffe implementiert, um der zunehmenden Zahl an neuen Molekülen und deren struktureller Vielfalt in dieser Gruppe auch in Zukunft gerecht werden zu können. Dabei wurde die bisher bekannte Endung *-mab* abgeschafft, sie wird für zukünftige Wirkstoffnamen nicht mehr verwendet. Vergebene INN mit der Endung *-mab* bleiben erhalten.

Das neue Schema unterteilt die Gruppe der monoklonalen Antikörper, also alle Moleküle, die eine variable Domäne eines Immunglobulins besitzen, in vier ungefähr gleich große Gruppen, die eigene Endungen erhalten. Drei Endungen beschreiben monospezifische und eine Endung bi-/multispezifische Immunglobuline/-Fragmente:

- tug*: monospezifische, vollständige, Fc-unmodifizierte Immunglobuline
- bart*: monospezifische, vollständige, Fc-modifizierte Immunglobuline
- ment*: monospezifische Immunglobulin-Fragmente
- mig*: bi- und multispezifische Immunglobuline jeglicher Form

Die meisten mittleren Silben (Infixe) aus dem bisherigen Schema, welche die pharmakologischen Angriffspunkte andeuten (z. B. *-ta-* für Tumor oder *-ki-* für Interleukin) bleiben erhalten. Neue immunstimulatorische (*-sto-*) und immunsuppressive (*-pru-*) Infixe ersetzen das bisherige Infix *-li-*.

Die Expertinnen und Experten des WHO-INN-Programms sind zuversichtlich, dass mit dieser radikalen Änderung der Nomenklatur für Antikörper als Arzneistoffe eine flexible und zukunfts-fähige Herangehensweise geschaffen wurde, welche die zunehmende Diversität der Antikörperkonstrukte besser abbildet und zum anderen wieder mehr Flexibilität in der Namensgebung erlaubt.