

# Arzneimittelprüfung

---

M. Grandoch  
Institut für Pharmakologie  
Universitätsklinikum Essen

# Lernziele

---

- Kenntnis der notwendigen Voraussetzungen und Grundlagen für die Arzneimittelprüfung
  - Kenntnis der Phasen der Arzneimittelprüfung
  - Kenntnis der wichtigsten Inhalte und Ergebnisse der einzelnen Prüfungsphasen
-

# Geschichte der Arzneimittelentwicklung

---

- Nutzen von Pflanzen oder tierischen Bestandteilen oder daraus gewonnenen Extrakten
  - Nutzen modifizierter (semisynthetischer) isolierter aktiver Stoffe aus natürlichen Quellen, insbesondere Pflanzen
  - Rein chemische Synthese
-

# Entwicklung neuer Medikamente

---

□ Voraussetzung:

strenge Nutzen-Risiko-Abschätzung

---

# Entwicklung neuer Arzneimittel

---

## □ Voraussetzung (cont.)

- Qualität
  - Wirksamkeit
  - Unbedenklichkeit
-

# Entwicklung neuer Arzneimittel

---

## Voraussetzung (cont.)

### ■ Entwicklung gemäß geltender Richtlinien:

- **GLP** (Good Laboratory Practice)
  - **GCP** (Good Clinical Practice)
  - **GMP** (Good Manufacturing Practice)
-

# Richtlinien für die Entwicklung von Arzneimitteln

---

- Einführung z.B. nach tragischen Vorfällen (Thalidomid, TGN1412)
  - Beschleunigung aufgrund eines schnellen Anstiegs von Gesetzen, Verordnungen und Richtlinien
  - Rationalisierung (globale Märkte)
  - Harmonisierung (ökonomischer Nutzen von Ressourcen)
-

# Entwicklung neuer Arzneimittel

---

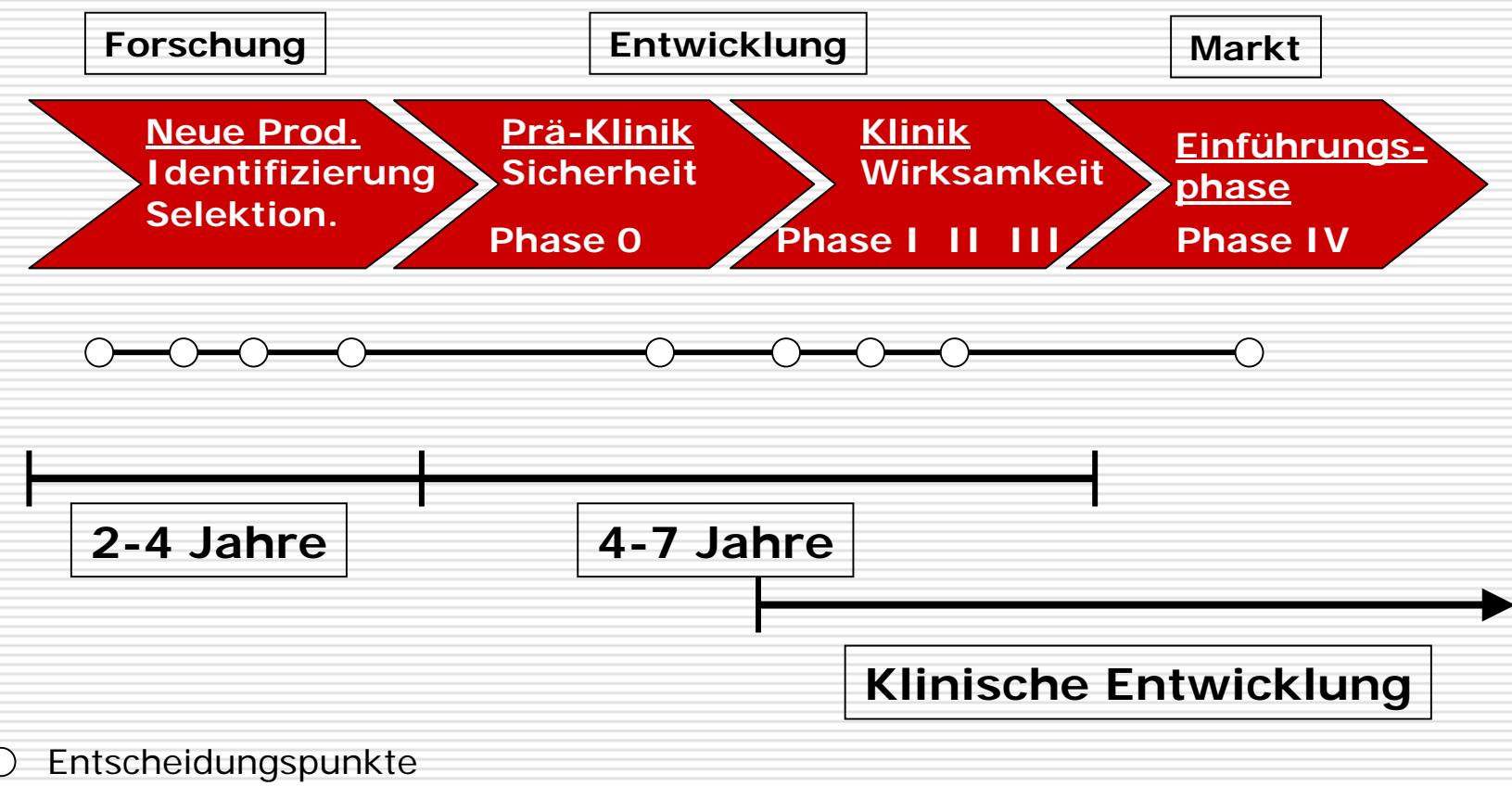
- Studienprotokoll
  - Vorlage des **Studienprotokolls** bei einer Ethik-Kommission (unabhängig von Sponsor und Studienleiter)
  - **Ethik-Kommission:** Bewertungs- und Beratungsfunktion unter Berücksichtigung der Gesetze und Regelungen des Landes, in welchem die Studie durchgeführt werden soll
-

# Entwicklung neuer Arzneimittel

---

- Risiko eines Misserfolges in der Entwicklung:
    - Klinische Studien
      - Phase I: 9 von 10 Substanzen
      - Phase II: 5-6 von 10 Substanzen
      - Phase III: 1-2 von 10 Substanzen
  - Entwicklungskosten (neues Arzneimittel mit neuem Wirkstoff)
    - rd. 400-600 Mio €.
-

# Phasen der Arzneimittelentwicklung (II)



# Präklinische Forschung

---

- Suche nach einem neuen Wirkstoff oder Angriffspunkt („Target“)
  - Voraussetzung Wirkstoff:
    - Möglichst nur eine Interaktion mit der Zielstruktur
    - Keine Interaktion mit menschlicher DNA
    - Gute pharmakokinetische Eigenschaften
  - Screening tausender Moleküle („High-Throughput-Screening“, HTS)
  - Modifizierung: bessere Aktivität, weniger unerwünschte Nebeneffekte

# Präklinische Forschung

---

- Potentielle neue Substanzen werden weiter getestet:
  - Laboruntersuchungen: chemische Tests zur Untersuchung von Reinheit, Stabilität und Haltbarkeit, Prüfung möglicher Dosierungen und Darreichungsformen
  - Toxikologische Studien (Tierstudien)

Nur Substanzen, für die eindeutige Hinweise auf ihre Sicherheit und eine mögliche Wirksamkeit vorliegen, werden in späteren Studien an Menschen getestet!

---

# Toxikologische Studien (I)

---

## □ Ziele:

- Identifizierung möglicher toxikologischer Effekte („Was kann passieren?“)
  - Übertragung der nicht-klinischen Daten aus Tierstudien auf den Menschen („ Was kann beim Einsatz im Menschen passieren?“)
  - Hilfestellung beim Umgang mit möglichen Risiken („Wie kann das Risiko minimiert werden?“)
-

# Toxikologische Studien (II)

---

## Anforderungen:

- Identifizierung von Organen mit Gefährdungspotential für toxikologische Schäden
  - Identifizierung klinischer Parameter für ein mögliches Monitoring
  - Identifizierung gefährdeter Populationen
  - Untersuchung des toxischen Wirkmechanismus
-

# Toxikologische Studien (III)

---

- Grundprinzipien:
    - *In-vitro* Experimente
    - *In-vivo* Experimente
-

# *In-Vitro* Experimente (I)

---

- Bakterien
  - Isolierte Organe/Gewebe
  - Zellen (primär oder Zelllinien)
  - Zellorganellen (z.B. Mikrosomen)
  - Rezeptoren
  - Kanäle
  - Enzyme
-

# *In-Vitro* Experimente (II)

---

- Vorteile:

- Nur geringe Mengen Testmaterial nötig
- Relativ kurze Durchführungszeit
- Möglicher Einsatz von HTS
- Relativ günstig (i. Vgl. zu Tierstudien)
- Ethisch akzeptiert

- Nachteile:

- Chronische Effekte können nicht untersucht werden
  - Kinetische Aspekte sind ausgeschlossen
  - Die Komplexität eines Organismus kann nicht nachgeahmt werden
-

# *In-Vivo* Experimente (I)

---

## Tierstudien

### ■ Ziele:

- 1.Ziel: Übertragung der Ergebnisse auf den Menschen
  - Daher entscheidend: Auswahl der richtigen Tierspezies („most human-like animal species“)
-

# *In-Vivo* Experimente (II)

---

- Studientypen
    - Systemische Toxizität
    - Reproduktionstoxizität
    - Genotoxizität
    - Kanzerogenität
    - Spezielle Studien:
      - Lokale Verträglichkeit
      - Immunotoxizität
-

# *In-Vivo* Experimente (III)

---

## Dauer toxikologischer Studien:

- Akut: 1 Einzeldosis
- Subakut: 2-4 Wochen
- Subchronisch: 13 Wochen
- Chronisch: 6-12 Monate
- Kanzerogenitätsstudien: 2 Jahre

Die Dauer toxikologischer Studien ist so lang  
(oder länger) wie der beabsichtigte  
klinische Einsatz der Substanz!

---

# Arzneimittel-Sicherheit/Safety Pharmakology (I)

---

## Arzneimittelsicherheit

- akute Effekte auf die Funktion vitaler Organsysteme
- vor Beginn der Phase I-Studien

## Toxikologie

- chronische Effekte auf die Struktur vitaler Organe (histopathologisch)
  - vor und während der klinischen Entwicklung
-

# Arzneimittel-Sicherheit/Safety Pharmakology (II)

---

## □ Standardbatterie zur Untersuchung:

- ZNS: motor. Aktivität,  
Verhaltensänderungen, Koordination,  
Körpertemperatur
  - Kardiovaskuläres System: Blutdruck,  
Herzfrequenz, EKG
  - Respirationssystem: Atemfrequenz, O<sub>2</sub>-  
Sättigung
-

# Phase I/ First use in man

---

- 1. Einsatz der Substanz im Menschen
  - gesunde Freiwillige; n=60-80  
(Ausnahme: Zytostatika)
  - Ziele:
    - Verträglichkeit
    - Pharmakokinetik (ADME)
    - Pharmakodynamik
    - Effektive Dosis
    - Interaktionen mit anderen Substanzen
-

# Pharmakokinetik/ Pharmakodynamik

---

## Pharmakokinetik

Einfluss des Körpers  
auf die Substanz

- Absorption
- Verteilung/  
Distribution
- Metabolismus
- Elimination

## Pharmakodynamik

Einfluss der Substanz  
auf den Körper

- Erwünscht:  
Effizienz
- Unerwünscht:  
Toxizität

# Definitionen (I)

---

- Was ist eine Doppel-blind Studie?

Weder der Studienteilnehmer noch das Studienpersonal wissen, welcher Teilnehmer das Medikament oder ein Placebo (oder eine andere Therapie) bekommt.

→ Ziel: möglichst objektive Ergebnisse

---

## Definitionen (II)

---

### Was ist Randomisierung?

- zufällige Zuordnung von Patienten zu einer Behandlungsform im Rahmen der
  - Ziel: Minimierung der Unterschiede zwischen verschiedenen Gruppen
-

# Definitionen (III)

---

## Was ist ein Placebo?

- Substanz, welche keinen Wirkstoff enthält, jedoch in ihrer äußereren Form und Farbe, ihrem Geschmack etc. nicht vom eigentlichen Wirkstoff zu unterscheiden ist

→ Ziel: Abschätzen der Behandlungseffektivität durch den Vergleich zwischen experimenteller Behandlungen und Placebo

---

# Phase I/ First use in man

---

## ■ Ergebnisse Phase I:

- 1. Einschätzung der Verträglichkeit in gesunden Probanden
  - 1. pharmakokinetische/pharmakodynamische Daten
  - 1. Einschätzung des Dosisbereichs in Patienten
  - Entscheidung zur Forsetzung der klinischen Studien in Patienten
-

# Phase II/ First use in patients

---

- Patienten mit Ziel-Indikation(n=100-500)
  - Pilot-Studien (IIa) und Kontroll-Studien (IIb)
  - Ziele:
    - Wirkungsweise (Pharmakodynamik)
    - Effizienz
    - Ermitteln des Dosis-Bereichs
    - Relative Verträglichkeit
    - Untersuchung spezieller pharmakokinetischer Aspekte, z.B. Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
-

# Phase II/ First use in patients

---

## ■ Ergebnisse Phase II:

- Ermittlung eines Dosisbereichs für Einmalgaben, Wiederholungsgaben und Intervalle zwischen den einzelnen Verabreichungen
  - Spezielle pharmakokinetische/pharmakodynamische Daten
  - 1. Abschätzungen der Verträglichkeit in Patienten
  - Go/no go-Entscheidungen über Eintritt in Phase III
-

# Phase III/ breite klinische Studie

---

- Patienten mit der Zielindikation
  - Oft mehrere Tausend Patienten
  - Bedingungen wie in Klinik und Praxis
  - Ziele:
    - Bestätigung von Wirksamkeit und Verträglichkeit bei einer großen Anzahl von Patienten
      - Unterschiedlichen Alters u. Geschlechtes
      - Aus unterschiedlichen Ländern
      - Unterschiedlicher Rasse, Lebensumstände und –gewohnheiten
    - Art und Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen
    - Behandlung von Patienten mit Leber- u. Nierenfunktionsstörungen
    - Sammeln v. Langzeit-Daten
    - Vergleich mit etablierten Therapien
    - Weitere Untersuchung von Interaktionen
    - ...
-

# Phase III/ breite klinische Studie

---

## ■ Ergebnisse Phase III:

- Ermittlung von Indikationen und Kontraindikationen
  - Bestätigung der Dosis-Wirkungsbeziehung aus Phase II
  - Typ, Dauer und Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen
  - Vergleichbarkeit oder Überlegenheit gegenüber der Standardtherapie bewiesen
  - Antrag auf Zulassung (EMEA,FDA,lokale Behörde)
-

# Phase III/ breite klinische Studie

---

