

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

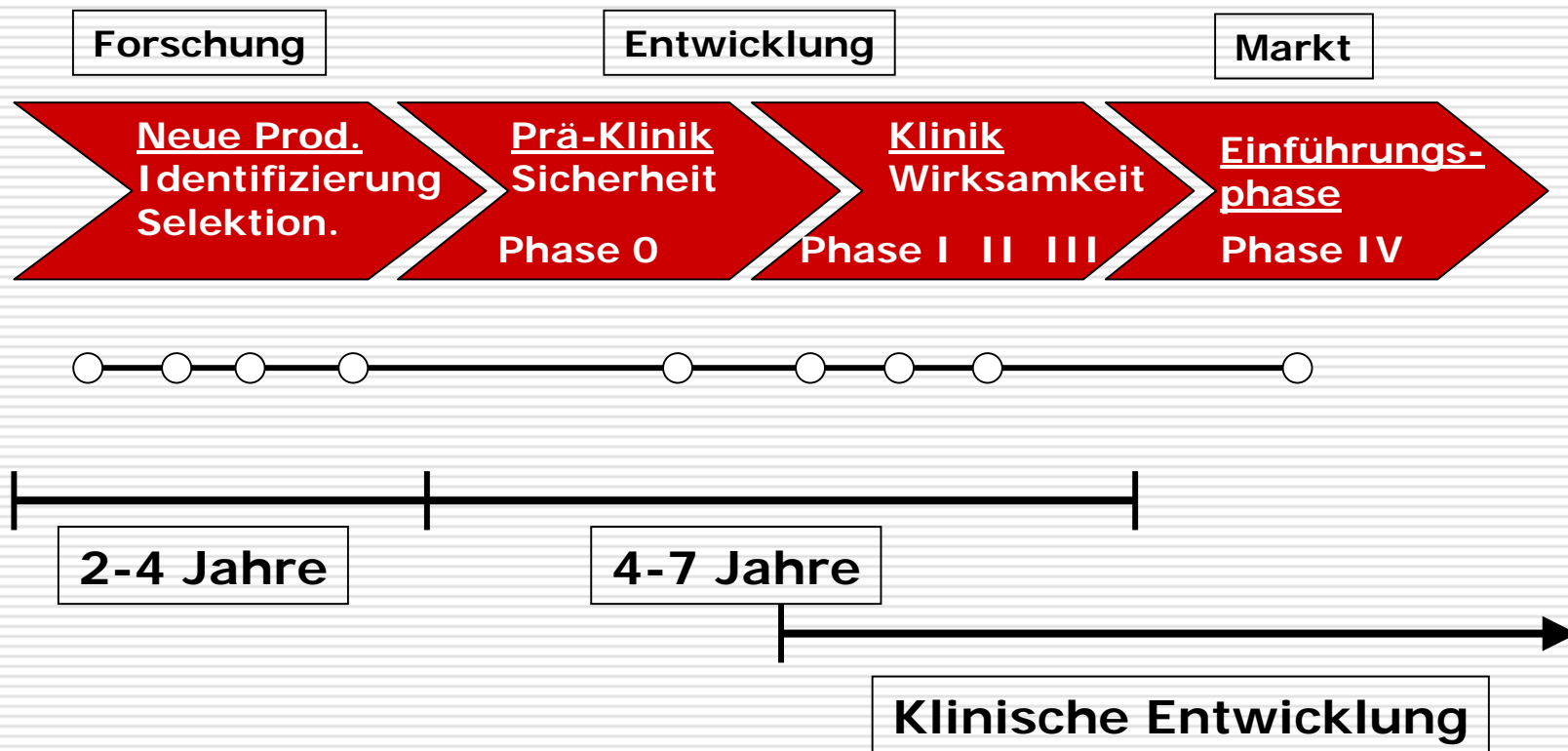
- Studienprotokoll
 - Vorlage des **Studienprotokolls** bei einer Ethik-Kommission (unabhängig von Sponsor und Studienleiter)
 - **Ethik-Kommission:** Bewertungs- und Beratungsfunktion unter Berücksichtigung der Gesetze und Regelungen des Landes, in welchem die Studie durchgeführt werden soll
-

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)



○ Entscheidungspunkte

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, O₂-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

- **A**bsorption
- Verteilung/
Distribution
- **M**etabolismus
- **E**limination

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 äußeren 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 Fortsetzung 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** (EMA, FDA, lokale Behörde)
-

Phase III/ breite klinische Studie

