

Der Weg des Medikaments: vom Molekül zum zugelassenen Präparat

Stefan Mühlebach¹

Pharmakologie und Spitalpharmazie, Universität Basel



Quintessenz

- Der Weg eines Medikaments von der Wirkstofffindung bis zur Zulassung eines Arzneimittels ist lang und kostet viel.
- Wirksamkeits- und Sicherheitsnachweise sowie die Qualität bei der Herstellung und im Endprodukt richten sich nach dem Stand von Wissenschaft und Technik.
- Präklinik, klinische Versuche und Pharmakovigilanz sind international normiert.
- Die Meldung (schwerer) unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist in der Schweiz verpflichtend und wesentlich für die Arzneimittelsicherheit.
- Die Begriffe «licensed», «off label», «unlicensed use» und «compassionate use» werden erklärt als Basis einer rationalen, legalen und sicheren Patiententherapie.
- Medikationssicherheit wird durch Fehlervermeidung im Prozess der Arzneimittelverwendung gewährleistet.


Summary

The path of a drug from molecule to licensed preparation

- *The path of a drug from discovery of the active substance to licensing of a medical product is long and costly.*
- *Proof of efficacy and safety, and quality of manufacture and of the end product, depend on the state of science and technology.*
- *Preclinical testing, clinical trials and pharmacovigilance are governed by international rules.*
- *Reporting of (severe) adverse drug effects is mandatory in Switzerland and essential for drug safety.*
- *The terms “licensed”, “off label”, “unlicensed use” and “compassionate use” are explained as the basis of rational, legal and safe patient therapy.*
- *Safety of medication is ensured by avoidance of error in the process of drug use.*

Einleitung und gesetzliche Grundlagen

Neue Arzneimittel müssen für die Zulassung ihre Wirksamkeit, Unbedenklichkeit (Sicherheit) und die hohe Qualität dokumentieren. Heute dauert die erfolgreiche Entwicklung eines neuen Arzneimittels von der Wirkstofffindung bis zur Zulassung durch die Heilmittelbehörden meist über zehn Jahre. Gründe dafür sind die aufwendige Arzneistoffentwicklung mit der Selektion potentiell attraktiver Verbindungen, deren experimentelle Austestung in biologischen Systemen auf Wirksamkeit und Toxizität, die Entwicklung geeigneter

pharmazeutischer Formulierungen (Galenik) nach den Regeln der Good Manufacturing Practice (GMP), ausgedehnte klinische Studien zur Charakterisierung und zur vergleichenden Beurteilung dieser neuen Arzneimittel mit bisherigen Standards und schliesslich die behördliche Registrierung und Marktzulassung. Nach der Zulassung folgen Verhandlungen zur Preisfestsetzung und der Kassenzulässigkeit, die pharmakökonomische Analysen beinhalten. Die Auflagen der Marktüberwachung mit der Pharmakovigilanz müssen über den ganzen Lebenszyklus eines Arzneimittels gemäss internationalen Standards erfüllt werden, um den Schutz der Patienten entsprechend dem Stand des Wissens und der Technik (Sorgfaltspflicht) zu gewährleisten (Abb. 1 .

Die gesetzlichen Vorgaben für die Markteinführung von Heilmitteln in der Schweiz werden durch das eidgenössische Heilmittelgesetz (HMG) von 2002 sowie den daraus abgeleiteten Verordnungen und Regelungen definiert [1]. Von Bedeutung ist auch die Pharmakopöe, die die Qualitätsanforderungen an Bestandteile und Formulierungen definiert. Spezielle Verordnungen bestehen zu klinischen Versuchen, der Pharmakovigilanz und anderer Elemente der Marktüberwachung [2]. So unterliegt das Procedere – von der bewilligungspflichtigen Arzneiherstellung, über das Inverkehrbringen (Zulassung), einer allfälligen Ein- oder Ausfuhr, dem Vertrieb, der Verschreibung und Abgabe sowie zur (Fach-)Werbung und den Vigilanzaufgaben – einer behördlichen Kontrolle. Diese unterliegt internationalen Standards, muss aber auch spezielle nationale Anforderungen berücksichtigen. Dies umfasst die europäische bzw. nationale Pharmakopöe (Ph. Helvetica). Sie beinhaltet ergänzende Vorschriften über Arznei- und Hilfsstoffe, deren Definition, Herstellung, Prüfung, Lagerung, Beschriftung, Abgabe und Verwendung. Das amtliche Arzneibuch richtet sich nach dem neuesten Stand von Wissenschaft und Technik.

¹ Der Autor war zurzeit des Vortrags Leiter der Abteilung Pharmakopöe bei Swissmedic und arbeitet heute als Chief Scientific Officer bei der Firma Vifor Pharma in Villars-sur-Glâne.

Für die allgemeine Zulassungspflicht von Arzneimitteln bestehen nur wenige Ausnahmen: Für Präparate,

- die in kleinen Mengen (für Einzelpatienten) magistral verordnet werden (Formula magistralis) oder gemäss einer anerkannten Formel, z.B. in der Pharmakopöe, hergestellt werden (Formula officinalis). Ebenso verhält es sich mit Präparaten eigener Formeln bzw. aus Entwicklung für die eigene Kundschaft, die im Rahmen der jeweiligen Abgabebewilligungen gebraucht werden (Art. 9.2 des HMG);
- die im klinischen Versuch verwendet werden;
- die nicht standardisierbar sind (z.B. gewisse Phytotherapeutika).

Ebenfalls ausserhalb der Zulassung ist die Verwendung von sogenannten «unlicensed drugs», die in der Schweiz nicht bzw. nicht in der entsprechenden Indikation zugelassen sind.

Bei dieser Art Verschreibung und Verwendung von Arzneimitteln übernehmen die fachlich verantwortlichen Medizinalpersonen eine besondere Haftung und Verantwortung.

Die Zulassungsdokumentation (Common Technical Document, CTD) eines Medikaments

Wirkstoffe für Arzneimittel können biologischen Ursprungs sein (z.B. Arzneipflanzen und ihre aktiven Bestandteile oder humanbiologische Produkte) oder sie werden durch chemische (Teil-) Synthesen gewonnen. In den letzten Jahren sind komplexere Moleküle durch Verwendung biotechnologischer Techniken gewonnen worden. Es werden neue Ansätze wie das «Drug Targeting» oder «Proteomics» genutzt, die Substanzen mit hoher Wirkungsspezifität hervorbringen können. So haben z.B. monoklonale Antikörper Therapiefelder revolutioniert.

Die Zahl initialer Kandidaten für neue Arzneimittel im Verhältnis zu denen, die eine Zulassung erreichen, ist gering. Nur etwa 1% gelangt zu pharmakologischen Versuchen bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit und davon wiederum ein nur kleiner Teil bis zur Zulassung (Abb. 2 [1]). Die bei den Behörden zur Zulassung einzureichenden Dokumente sind heute international harmonisiert durch die ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). Das verlangte Common Technical Document (CTD) enthält fünf Teile:

- Regionale Informationen (Antragsformular Zulassung, Produkteinformation usw.)
- Inhaltsverzeichnis, Summaries (therapeutische Klasse, Wirkmechanismus usw.)
- Pharmazeutische Qualität (Stoffbeschreibung, Substanzzertifikate, Zusammensetzung, Stabilität usw.)
- Präklinische Studienberichte (Pharmakologie, Toxikologie [Verträglichkeit] usw.)
- Klinische Studienberichte (Biopharmazie, Wirksamkeit, Case Reports usw.)

Dieses CTD ist für neue Wirkstoffe sehr umfangreich und kann einige hundert Ordner in Papierversion umfassen.

Die Dokumentation wird durch qualifizierte Reviewer beurteilt und im Medizinischen Fachexpertenkomitee (MEC) die Zulassung entschieden. Aufgrund der Bedeutung der jeweiligen Märkte spielen die europäische (European Medicines Agency EMA), die amerikanische (Food and Drug Agency FDA) und die japanische Zulassungsbehörde eine herausragende Rolle für die Zulassung. Sie treffen sich in der ICH.

Bei einer Zulassung genehmigt die jeweilige Behörde auch die Fachinformation, die für die Medizinalpersonen eine Kurzfassung der Information zu Präklinik, Klinik, technologischen

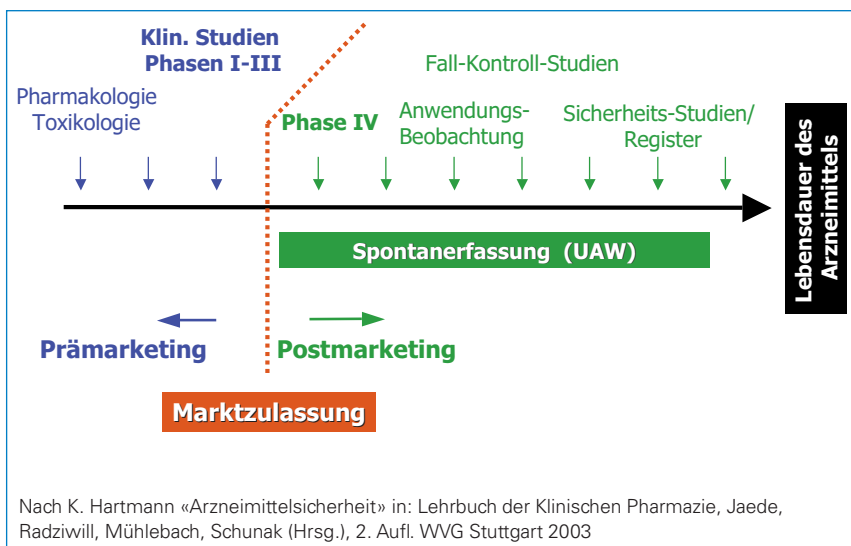


Abbildung 1 Die Sicherheit eines Medikaments.

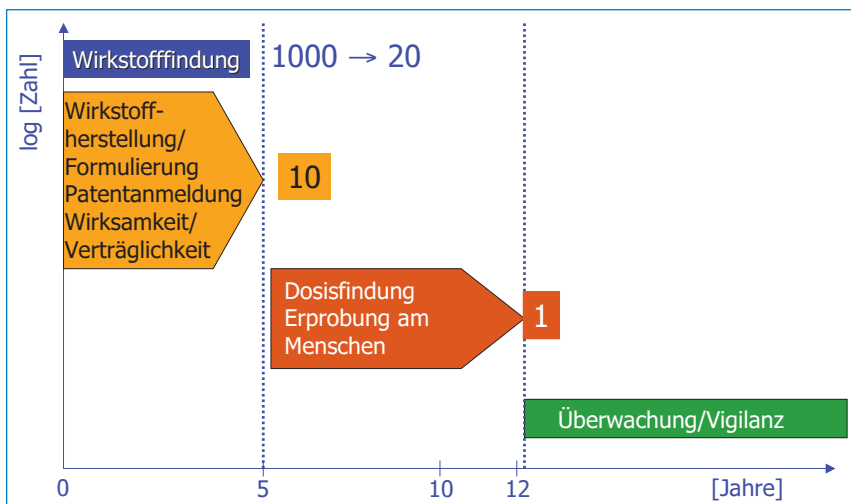


Abbildung 2 Verlauf der Arzneimittelentwicklung.

Aspekten und der Vigilanz enthält. Diese umfassen:

- Indikationen
- Dosierung
- Warnhinweise (Vorsichtsmassnahmen, Kontraindikationen usw.)
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) geordnet nach Häufigkeit
- Eigenschaften (Wirkmechanismen, Pharmakokinetik, Toxikologie)
- Allgemeine Hinweise (Inkompatibilitäten, Haltbarkeit, Lagerung usw.)

In der Schweiz werden diese Informationen im Compendium publiziert.

Lebenszyklus eines Arzneimittels

Ein neu zugelassenes Arzneimittel wird aufgrund von Daten aus kontrollierten, aber in kleineren Kollektiven durchgeführten Studien für Wirksamkeit und Sicherheit beurteilt. Mit der Zulassung erfolgt die Verwendung des Arzneimittels nun in einer grösseren Population, mit teilweise neuen Patientengruppen (z.B. betagte und polymorbide Patienten) und unter weniger standardisierten Bedingungen (Dosierung, Co-Medikation usw.). Eine entsprechende Postmarketing Surveillance ist deshalb unabdingbar (Abb. 1). Seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen mit einer Inzidenz von rund 1:500 bis 1:1000 erfordern z.B. über 5000 erfasste Patienten zur verlässlichen Detektierung, was in den initialen Studien in der Regel nicht möglich ist. Daher werden auch nach der Einführung immer wieder Medikamenten vom Markt zurückgezogen. Sie sind meist auf schwere, aber seltene UAW zurückzuführen. Für neue Arzneimittel werden dafür bei der Zulassung auch Vigilanzpläne mit entsprechenden Risikoanalysen verlangt. Sicherheitsrelevante Mitteilungen müssen von der ZulassungsinhaberIn, ebenso wie die periodisch verlangten und aktuell nachgeführten Reports zur Arzneimittelsicherheit (Periodic

Safety Update Report, PSUR) gemeldet werden. Dies bedeutet, dass pharmazeutische Firmen heute eine interne Pharmakovigilanz-Struktur mit einer verantwortlichen, qualifizierten Person etablieren müssen.

Spontanerfassungen durch Arzneimittelanwender sind wichtig, um allfällige Signale aus dem Markt zu generieren, um gezielt epidemiologische Untersuchungen anzustellen oder Massnahmen in der Zulassung vorzunehmen. Daher ist die Verpflichtung der Medizinalpersonen zur Meldung besonderer Vorkommnisse beim Einsatz der Arzneimittel im HMG verständlich. Solche Daten und Untersuchungen dienen dazu, Sicherheit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels oder allfällig notwendige Vorsichtsmassnahmen beim Einsatz dem aktuellen Stand des Wissens anzupassen und die Zulassung zu überprüfen. Die Re-Evaluation der Arzneimittel im Sinne einer Nutzen-Risiko-Analyse kann deshalb Änderungen des Zulassungsstatuts und der Abgabevorschriften zur Folge haben. Diese können von einer erleichterten Abgabe bei gut bekannten und dokumentierten Wirkstoffen bis zum Rückzug von Arzneimitteln führen. Aktuellere Beispiele sind der weltweite Rückzug von COX-2-Hemmern als nicht-steroidale entzündungshemmende Substanzen (NSAID) oder die Freigabe des Schmerzmittels Ibuprofen in höheren oralen Formulierungen von 400 mg aus der Rezept- in die Apothekenpflicht. Entsprechende Hinweise erfolgen aktuell über die Website der nationalen Arzneimittelbehörden (<http://www.swissmedic.ch/>).

Die Anwendung von Arzneipräparaten am Patienten


Die behördliche Zulassung umfasst die in Tabelle 1  dargestellten Aspekte: Indikation, Dosis und Zufuhr, Vorsichtsmassnahmen und Kontraindikationen. Erfolgt die Anwendung am Patienten unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen, befinden wir uns im zugelassenen oder «licensed» Bereich. Wird davon abgewichen, geschieht die Anwendung «off label» – ausserhalb der Zulassung. Werden Substanzen eingesetzt, die überhaupt keine Heilmittelzulassung haben, ist das ein «unlicensed use», d.h. eine Anwendung mit nicht zugelassenen Verbindungen. Letztere Anwendungen sind in der Pädiatrie relativ häufig, da für viele, selbst routinemässig verwendete Arzneimittel in der Kinderheilkunde oder speziell auch in der Neonatologie keine nach den Kriterien der Good Clinical Practice (GCP) durchgeführten Studien und daher auch keine Indikationen existieren. Die Verwendung dieser Medikamente geschieht trotzdem häufig in Anlehnung zum Erwachsenen Einsatz oder empirisch mit Substanzen, die keine Arzneimittelzulassung haben und auch die Qualitätsanforderungen an Arzneimittel und ihre Herstel-


Tabelle 1. Marktzulassung (licensed, authorized).

<p>Behördlich genehmigt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indikation(en) • Dosis und Applikation • Vorsichtsmassnahmen • Kontraindikationen 	<p>Ausserhalb Zulassung (off label):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indikation • Populationsgruppen • Dosierung • Zufuhrart • Pharmazeutisch-technisch (Haltbarkeit, Lösungsmittel) • Notwendig, wenn klinischer Bedarf nicht mit zugelassenen Medikamenten gedeckt werden kann
---	--

Adapted from «Marketing authorization and BNF advice» in: 51th British National Formulary, Pharmaceutical Press, London 2006

lung (GMP) nicht erfüllen. So werden etwa bestimmte Substanzen des Intermediärstoffwechsels eingesetzt, die nicht in Pharmakopöe-Qualität erhältlich sind, aber bei schweren metabolischen Störungen (lebensrettend) eingesetzt werden (z.B. bestimmte Aminosäuren). Hier muss die Risikoabschätzung und Verantwortlichkeit der involvierten Fachpersonen in besonderer Art zum Tragen kommen und setzt die Berücksichtigung der anerkannten Regeln der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft (Art. 26 HMG) voraus. Entsprechende Risikoabwägungen sollen sinnvoll dokumentiert werden (vgl. dazu auch Ph.Helv. 10.1 [4]).

Die sogenannte «compassionate use»-Anwendung gehört gemäss HMG Art 9.4 zu den befristeten Bewilligungen. Diese Anwendung ist kein Statushinweis zur Zulassung, sondern eine be-

sondere Anwendung. Sie betrifft Patienten mit einer lebensbedrohenden oder individualisierenden Erkrankung, für deren Behandlung in der Schweiz kein Arzneimittel zugelassen ist oder keine alternative Therapie mit einem zugelassenen Heilmittel existiert. Es handelt sich um eine (Notfall-)Behandlung, die einen erheblichen therapeutischen Nutzen erwarten lässt. Es geht meist um Medikamente, die in einem anderen Land zugelassen sind oder sich in der Zulassung befinden. Der Einsatz erfolgt im Einzelfall und nominal. Er erfordert eine entsprechende Patienteninformation und muss den Behörden gemeldet werden (Tab. 2 )

Solange Arzneimittel entsprechend den Vorgaben korrekt angewendet werden, betreffen die unerwünschten Arzneimittelereignisse die Arzneimittelsicherheit. Im Gegensatz dazu wird der Ausdruck Medikationssicherheit bei inadäquatem oder falschem Gebrauch verwendet, betrifft also den Prozess von der Verordnung über die Bereitstellung bis zur Anwendung eines Arzneimittels. Je «patientennah» im Prozess der Fehler geschieht, desto problematischer ist die Auswirkung auf den Patienten, da kaum mehr Kontrollpunkte vor der Verabreichung des Arzneimittels in den Organismus bestehen (erschwerter Verhinderung oder Korrektur eines Fehlers). Die Häufigkeit solcher Fehler in Spitälern ist bei konventioneller Verordnung in der Grössenordnung von 6 bis 7%, mit einem letalen Verlauf in etwa 10% der Fälle [5]. Besonders kritisch sind die Fehler bei der i.v.-Verabreichung, wo prospektive Studien bis zu 50% fehlerhafte Medikationen fanden, die in einem Drittel schwerwiegend waren [6]. Rund die Hälfte der Fälle dieser Medikationsfehler ist vermeidbar. Massnahmen dazu sind vielfältig, betreffen aber in besonderer Art auch Aufmachung und Beschriftung von Arzneimitteln. Hinweise und Vorgaben dazu finden sich auch in der nationalen Pharmakopöe, die rechtlich bindenden Charakter hat. Das neue Supplement enthält in den nationalen Vorschriften zur Aufbewahrung, Beschriftung und Verwendung Angaben, die für die patientenspezifische Herstellung und Abgabe die Arzneimittelsicherheit die Berücksichtigung des Anwenders aufnimmt (Abb. 3 )

Spezifische Informationsbedürfnisse zur Fehlerverhinderung müssen sinngemäss in der Beschriftung und Deklaration aufgenommen werden. So sollen z.B. Flüssigkeiten zur systemischen Verabreichungen eine Konzentrationsangabe haben, die Fehldosierungen zu vermeiden helfen; an Stelle von Prozentangaben sollen solche mit einer mg/ml-Angabe angebracht werden. Durch eine Aufmachung, die auf Sicherheitsaspekte ausgerichtet ist, kann weiteren Verwechslungen vorgebeugt werden (look alike), wie dies auch bei Augentropfen bei Patienten mit eingeschränkter Sehfähigkeit wichtig ist. Damit nimmt das Arzneibuch Forderungen des Europarates zur Vermeidung von Medikationsfehlern auf.

Tabelle 2. Compassionate Use (Art. 9,4 HMG: befristete Bewilligung).

Compassionate use: <i>Absicht der Anwendung; kein Statushinweis zur Zulassung</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Einsatz nominal im Einzelfall • Patienten-Informationspflicht • Versicherungsschutz über Privathaftpflicht des Arztes • Meldpflicht UAW (Art. 59 HMG) • Arzt liefert Bericht

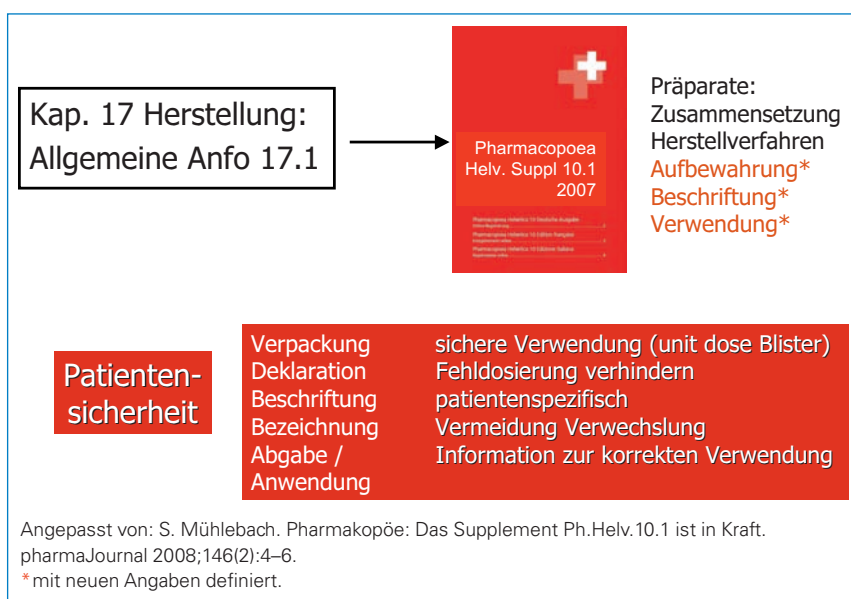


Abbildung 3. Pharmacopoea Helvetica 10,1 (Suppl. 2007).

Schlussfolgerungen

In der Entwicklung eines Arzneimittels von der Entdeckung des Wirkstoffs bis zur Zulassung sind aufwendige präklinische und klinische Untersuchungen sowie eine kontinuierliche Postmarketing-Überwachung nötig, um Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit des Heilmittels zu dokumentieren und garantieren.

Die Anwendung von Arzneimitteln ausserhalb der Einschränkungen der Zulassung sind unter

definierten Bedingungen möglich; sie erfordert eine Risikoabwägung, die sinnvollerweise dokumentiert wird, um dadurch auch die besondere Verantwortung der beteiligten Medizinalpersonen aufzuzeigen.

Bei der Verordnung, Abgabe und Anwendung von Arzneimitteln ist der Stand der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaften zur bzw. um vermeidbare Medikationsfehler (Sorgfaltpflicht) zu eliminieren. Vorgaben finden sich in der aktuellen nationalen Pharmakopöe.

Korrespondenz:

Prof. Dr. pharm.

Stefan Mühlebach

Spitalapotheker FPH

Departement Pharmazeutische

Wissenschaften der

Universität Basel

Institut für Klinische Pharmazie

Hebelstrasse 2

CH-4031 Basel

stefan.muehlebach@unibas.ch

Literatur

- 1 Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (HMG). <http://www.admin.ch/ch/d/sr/8/812.21.de.pdf>
- 2 Rechtsmittelgrundlagen für Heilmittel in der Schweiz (Recht und Normen). http://www.swissmedic.ch/de/laien/overall.asp?theme=0.00066&theme_id=428
- 3 Rechtliche Grundlagen zur Pharmakopöe. http://www.swissmedic.ch/files/pdf/Phamakopoe-Organisation_in_der_Schweiz_und_ihre_Vernetzung.pdf
- 4 Mühlebach S. Pharmakopöe: Das Supplement Ph.Helv.10.1 ist in Kraft. *PharmaJournal*. 2008;146(2):4–6.
- 5 Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA*. 1995;274(1):29–34.
- 6 Taxis K, Barber N. Ethnographic study of incidence and severity of intravenous drug errors. *BMJ*. 2003;326(7391):684.