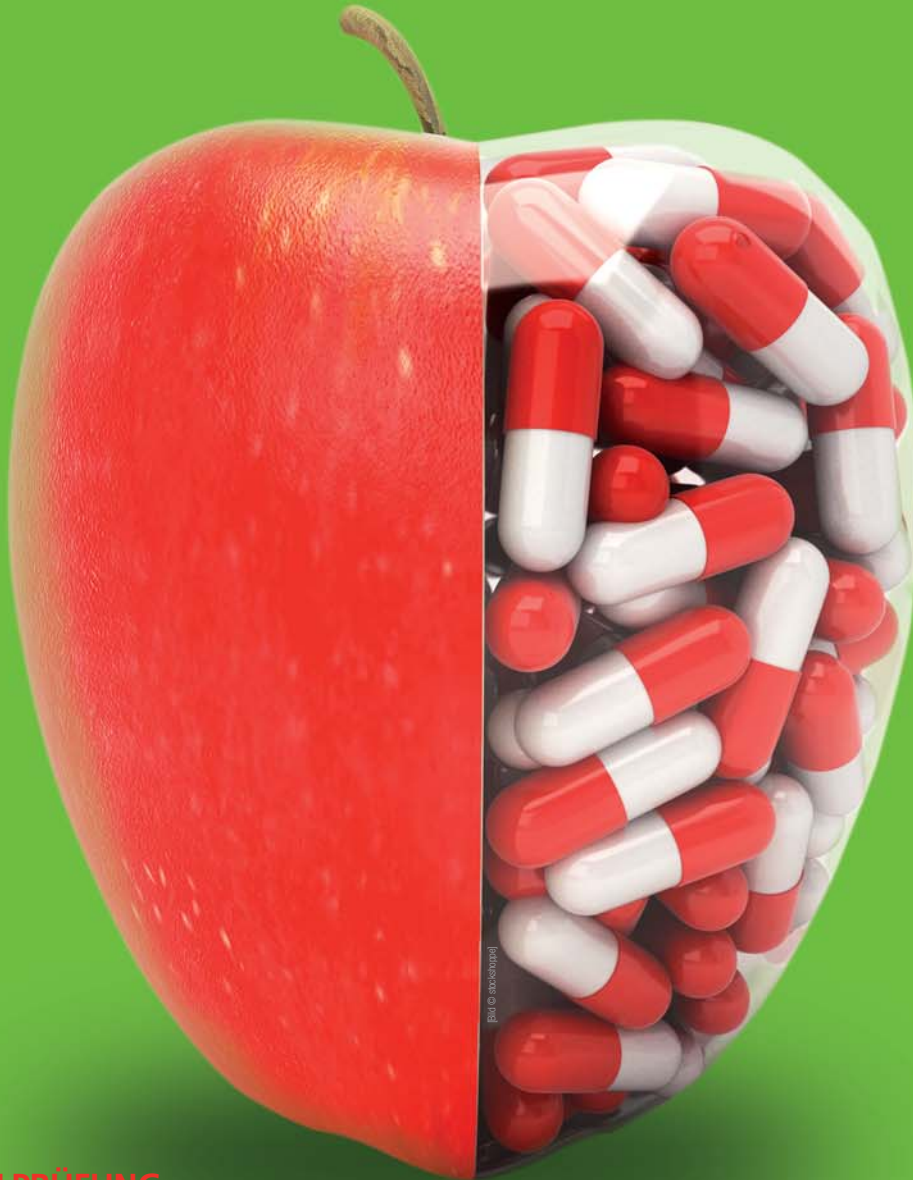


# pharmazeutische medizin **2**



## **ARZNEIMITTELPRÜFUNG**

Verfahren zur Genehmigung von Forschungsvorhaben mit Strahlenanwendung – regulär oder vereinfacht

Remote Monitoring: Herausforderung an das Kommunikationsverhalten des klinischen Monitors

## **ARZNEIMITTELSICHERHEIT**

Prädiktivität von Befunden aus toxikologischen Tests für die Sicherheit von Arzneimitteln



**DGPharMed**

Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V.

Kritische Befunde aus nicht-klinischen Studien zur Arzneimittelentwicklung

# Prädiktivität von Befunden aus toxikologischen Tests für die Sicherheit von Arzneimitteln

**In der nicht-klinischen Arzneimittelentwicklung werden häufig kritische Befunde identifiziert, die der neuen Substanz zuzuweisen sind. Diese stellen die weitere Entwicklung eines neuen Medikaments nicht selten grundlegend infrage. Im Folgenden werden typische Beobachtungen, die als kritische Befunde einzustufen sind, anhand von Beispielen dargestellt und erläutert, welche Prädiktivität diese für die Anwendung am Menschen haben und was das jeweils für das Entwicklungsprojekt und das weitere Vorgehen bedeutet.**

| Dr. Stephanie Plassmann, PreClinical Safety (PCS) Consultants Ltd, Muttenz, Schweiz

In nicht-klinischen (syn.: präklinischen) allgemeintoxikologischen In-vivo-Studien an gesunden Nagern und/oder Nicht-Nagern werden während einer definierten Behandlungsdauer mit einem in der Entwicklung befindlichen Arzneimittel und dem sich ggf. anschließenden dosierungsfreien Erholungsintervall ähnlich wie in klinischen Studien an gesunden Freiwilligen und Patienten Untersuchungen durchgeführt, die zum Ziel haben, umfassende Befunde für eine Reihe von Parametern zu erheben. Diese schließen grundsätzlich klinische Beobachtungen zur Untersuchung des Allgemeinbefindens, Futterkonsum- und Körpergewichtsmessungen, Blutentnahmen zur Bestimmung der Plasmaspiegel des Arzneimittels sowie von hämatologischen, Gerinnungs- und klinisch-chemischen Parametern und Kreislauf-, Augen- und Urinuntersuchungen mit ein. Es gibt auch eine Reihe von Zusatzuntersuchungen, die je nach Studientyp ergänzt werden können, wie z.B. respiratorische und erweiterte Verhaltensuntersuchungen.

In allgemeintoxikologischen Studien werden im weiteren Verlauf postmortal bei der Sektion makroskopische

und im Folgenden feingewebliche (histopathologische) Untersuchungen der Organe durchgeführt.

Typische Befunde in nicht-klinischen Studien sind z.B. klinische Intoleranz oder Zielorgantoxizitäten, die darüber hinaus auch schon bei niedrigen Sicherheitsabständen beobachtet werden können. Sicherheitsabstände sind eine wichtige Kenngröße bei der Risikobewertung von Arzneimitteln in der Entwicklung. Sie werden errechnet aus dem Vergleich ...

- 1) der systemischen Exposition nach Gabe der höchsten Dosis, die in der nicht-klinischen Spezies für toxikologische Untersuchungen („toxikologische Spezies“) noch nicht mit einer schädlichen Wirkung assoziiert war (NOAEL = No observed adverse effect level),
- 2) mit der menschlichen systemischen Exposition nach Gabe der maximal empfohlenen bzw. vorhergesagten (in einem frühen Stadium der Entwicklung) Dosis für die Anwendung am Patienten.

Wünschenswerterweise liegen die Sicherheitsabstände für in der Entwicklung befindliche neue Substanzen bei  $\geq 20$ , wobei diese in der Realität oft niedriger sind.

Zusätzlich zum Sicherheitsabstand kann grundsätzlich ein Vergleich von Dosierungen zwischen Testspezies und Mensch vorgenommen werden. Dieser wird unter Einrechnung entsprechender Faktoren zum Ausgleich der Unterschiede zwischen den toxikologischen Testspezies und dem Menschen wie Körpergewicht und/oder Körperoberfläche gebildet. Dieser Dosisvergleich dient aber in erster Linie der Extrapolation einer Dosis für die Anwendung am Menschen und nicht direkt der Risikobewertung [20].

Normalerweise wird bei großen Sicherheitsabständen zunächst die Annahme getroffen, dass eine im Tier beobachtete Toxizität beim Menschen nicht bei Expositionen auftritt, die unter denen in der toxikologischen Spezies liegen. Anders ausgedrückt: Für viele Nebenwirkungen gilt, dass sie in der toxikologischen Testspezies bei Expositionen zu beobachten sind, die im Patienten gar nicht erreicht werden und daher in der Klinik gut beherrschbar sind. Diese Annahme ist im Allgemeinen dann gültig, wenn Testspezies, gesunde Probanden und Patienten eine weitgehend vergleichbare Empfindlichkeit gegenüber einer bestimmten Nebenwirkung aufweisen

und die Substanz verhältnismäßig un-  
toxisch ist. Diese Annahme gilt aber  
nicht generell, und insofern müssen  
die toxikologischen Befunde für alle  
in der Entwicklung befindlichen neuen  
Substanzen fortlaufend neu bewertet  
und hinsichtlich der Risikobewertung  
neu beurteilt werden, je mehr Kennt-  
nisse erarbeitet wurden und Infor-  
mationen verfügbar sind. Sollte sich  
erweisen, dass die Empfindlichkeit  
des Menschen einer bestimmten Ne-  
benwirkung gegenüber größer als  
die der Testspezies ist, würden die Si-  
cherheitsabstände die Sicherheit im  
gesunden Probanden oder Patienten  
tendenziell überschätzen und wären  
in Wirklichkeit geringer. Umgekehrt  
kann aber der Mensch auch weniger  
empfindlich sein, woraufhin der tat-  
sächliche Sicherheitsabstand größer  
wäre als der direkt errechnete.

Um diesen Unterschieden Rechnung  
zu tragen, werden je nach Risikoprofil  
zusätzliche Sicherheitsfaktoren ein-  
gerechnet, z.B. bevor ein in der Ent-

wicklung befindliches neues Medika-  
ment zum ersten Mal am Menschen  
angewendet wird, basierend auf In-  
formationen zur Substanzklasse oder,  
falls es sich um ein völlig neues Be-  
handlungskonzept handelt, auf grund-  
legenden biologisch-pharmakologi-  
schen Überlegungen beruhend. Auch  
diese zusätzlichen Sicherheitsfaktoren  
werden i.d.R. im Laufe der Entwick-  
lung dem steigenden Erkenntnisge-  
winn angepasst, wobei die Sicher-  
heitsgrenzen entweder nach oben  
oder nach unten verschoben werden  
können.

Die nicht-klinische Entwicklung be-  
gleitet die klinische Entwicklung für  
die meisten Substanzklassen bis zur  
Zulassung und kann nicht getrennt  
davon betrachtet werden. Es soll im  
Folgenden an einigen Beispielen be-  
leuchtet werden, wie die nicht-klini-  
sche und klinische Entwicklung inei-  
nander greifen und in welcher Weise  
Befunde aus nicht-klinischen Studien  
zur Risikobewertung herangezogen

werden können und müssen oder in  
ihrer Bedeutung relativiert werden  
sollten.

### Beispiel 1: Klinische Intoleranz

Für Medikamente, die in einer Reihe  
von Indikationen auf das zentrale Ner-  
vensystem (ZNS) wirken, wird häufig  
beobachtet, dass die toxikologischen  
Spezies und ebenso gesunde Proban-  
den im Hinblick auf akute klinische  
Intoleranz eine erheblich größere Emp-  
findlichkeit als Patienten aufweisen.

Grundsätzlich ist dasselbe Neben-  
wirkungsprofil in allen Kollektiven zu  
finden, abhängig von der verabreicht-  
ten Dosis. Dies betrifft besonders die-  
jenigen Nebenwirkungen, die auf die  
überschießende pharmakodynamische  
Aktivität der Substanz zurückzuführen  
sind. In den nicht-klinischen Spezies  
sind sie typischerweise durch das Fehlen  
eines histopathologischen Korrelats,  
durch Erholung nach Beendigung der

ANZEIGE

www.proDERM.de

proDERM   
WHERE EXPERTS ARE COMMITTED.

*Looking for real  
innovation in  
dermatological trials?*

<b>INDEPENDENT CONTRACT RESEARCH</b> DERMATOLOGY   OPHTHALMOLOGY   ALLERGOLOGY   ORAL CARE	
<b>APPROACH</b> CUSTOMIZED SOLUTIONS	<b>STUDY TYPES</b> TOLERANCE, BIOEQUIVALENCE, PROOF OF CONCEPT
<b>EQUIPMENT</b> INNOVATIVE & VALIDATED	<b>RECRUITING</b> EXTENSIVE PATIENT DATABASE
<b>CLINICAL IMAGING</b> CORE LAB, DEDICATED SYSTEMS, AUTOMATED ANALYSIS	<b>SITE MANAGEMENT</b> MULTICENTER TRIALS

Raman Spectroscopy at proDERM



Dosierung sowie durch Abschwächung der Symptome bei fortgesetzter Behandlung aufgrund von Gewöhnung gekennzeichnet. ZNS-Toxizität, die auf eine überschießende pharmakodynamische Aktivität zurückzuführen ist, kann sich in Tierstudien vielfältig äußern. Typische Symptome können Tremor, reduzierte Aktivität oder Sedation, Seitenlage, Gleichgewichtsverlust, Ataxie, erniedrigte Körpertemperatur (Ratte), Konvulsionen und Tod auch ohne Begleitsymptome sein.

Hieraus ergibt sich die Schwierigkeit, die richtige Dosierung für die Anwendung am Patienten zu identifizieren, da die Expositionen, die im Tier nicht mehr toleriert werden, in der Regel unter denjenigen liegen, die im Patienten pharmakologisch wirksam sind und noch gut vertragen werden. Diese Situation führt zu Sicherheitsabständen, die  $<1$  sind. Für ein gutes Risikomanagement muss hier der Vergleich zu anderen Substanzen und ähnlichen Substanzklassen gezogen werden, um sich an die richtige Dosierung heranzutasten.

Auf der anderen Seite besteht ein großer medizinischer Bedarf gerade an wirksamen Medikamenten in einer Reihe von ZNS-vermittelten Erkrankungen, die bis heute in bestimmten Patientenkollektiven oft nur unbefriedigend therapiert werden können. Aus diesem Grund werden in der Ent-

wicklung oft größere Risiken akzeptiert als bei „weicheren“ Indikationen. Natürlich muss während der gesamten Entwicklungsdauer dann fortlaufend der Vergleich zu anderen Medikamenten gezogen werden, sowohl hinsichtlich der Sicherheit als auch hinsichtlich der Wirksamkeit, um die Befunde für die neue Substanz in ihrer Bedeutung einzuordnen.

Da die (gesunden) Tierspezies in toxikologischen Studien im Allgemeinen niedrigere Expositionen von ZNS-aktiven Substanzen vertragen, ergeben sich unter Umständen noch andere Einschränkungen für die weitere Abklärung und die Interpretation der Daten. Das wichtigste Ziel toxikologischer Studien ist es, das Nebenwirkungsprofil umfassend zu charakterisieren und hierbei möglichst alle wahrscheinlichen Zielorgane für Toxizität zu erfassen, z.B. für ZNS-wirksame Substanzen auch die nicht ZNS- (also nicht Zielorgan-) vermittelten Toxizitäten. Darauf kann dann das entsprechende Risikomanagement für die Anwendung am Patienten aufbauen.

Dieses Ziel wird dann als vermutlich erreicht betrachtet, wenn über einen jeweils definierten Zeitraum (mit steigender Dauer je nach klinischem Behandlungszeitraum) bis zur maximal tolerierten Dosis behandelt wurde [14]. Weil sich jedoch akute ZNS-vermittelte Toxizität bei niedrigen Expo-

sitionen schon dosislimitierend auswirkt, kann häufig vor allem im Nicht-Nager keine andere als die direkte ZNS-Toxizität nachgewiesen werden. Der Nager zeigt erfahrungsgemäß zumeist ein breiteres Nebenwirkungsspektrum. Deshalb lassen sich Rückschlüsse auf wahrscheinliche Nebenwirkungen im Menschen am besten durch die Kombination verschiedener Spezies ziehen; insofern werden üblicherweise Versuche an mindestens einem Nager und einem Nicht-Nager als Modellspezies durchgeführt.

ZNS-vermittelte klinische Toxizität wird z.B. beobachtet unter Clozapin [22], Haloperidol [23], Risperidon [24], Bupropion [25], unter trizyklischen Antidepressiva [26], Acetylcholinesterase-Inhibitoren (Rivastigmin) [27] und unter Benzodiazapinen [28].

## Beispiel 2: Zielorgantoxizität

Im Folgenden werden Organtoxizitäten und deren Bedeutung für die klinische Entwicklung und Risikobewertung beschrieben. Als Beispiele für Zielorgane werden die Leber, das Nervensystem, das endokrine System und die Retina vorgestellt. Außerdem wird kurz auf die Phospholipidose eingegangen, die sich gleichzeitig in verschiedenen Organen manifestieren kann.

### Zielorgan: Leber

Eines der wichtigsten Zielorgane für toxische Nebenwirkungen ist die Leber, da sie als primäres Stoffwechselorgan naturgemäß häufig in die Entgiftung von Xenobiotika involviert ist. Jedoch ist nicht jeder Leberbefund als kritisch zu bewerten. Sowohl die Natur des Befundes als auch seine Änderung bzw. Entwicklung bei zunehmend langer Behandlungsdauer und wiederum die Exposition, bei der er auftritt, sind entscheidende Determinanten für die Risikobewertung.

Grundsätzlich kann Lebertoxizität bei einer oder mehreren nicht-klinischen Spezies auftreten und ist bei vergleichbarem Metabolismus im Allgemeinen prädiktiv für den Menschen. Sie kann dabei verschieden stark ausgeprägt sein, wobei der Übergang

von einer adaptiven Veränderung, die der Verstoffwechslung des „Fremdstoffs“ geschuldet ist, zu einer durch diesen bzw. dessen Metabolismus verursachten Schädigung fließend ist.

Lebertoxizität kann durch erhöhte Serum-Enzyme oder andere Laborparameter, die für Leberschädigungen typisch sind, charakterisiert sein. Sie kann sich auch durch erhöhtes Lebergewicht bemerkbar machen und durch begleitende morphologische Veränderungen, die sich im histologischen Bild zeigen, wie z.B. Hypertrophie der Hepatozyten (zentrilobulär, periportal oder panlobulär, je nachdem ob vorwiegend Phase-I- oder Phase-II-Enzyme oder Enzyme beider Phasen involviert sind), Vakuolen, Verfettung der Leberzellen, Degenerationen, Proliferationen oder hepatobiliäre Veränderungen, welche die Gallengänge mitbetreffen [3] [7] [8].

In der Regel sind Hepatozyten-Hypertrophien das morphologische Korrelat einer Stimulation des Stoffwech-

sels durch den Fremdstoff und als solche oft adaptiv und reversibel nach Beendigung der Behandlung. Sie können aber auch bei chronischer Anwendung oder höheren Dosen u. U. zu schwerwiegenden Schädigungen führen.

Im Unterschied dazu wird eine idiosynkratische Lebertoxizität im Menschen eben nicht im Tier gesehen und kann daher auch nicht auf der Basis von Tierstudien vorhergesagt werden [12]. Dieser Nebenwirkungstyp kann z.B. auf metabolischen Unterschieden zwischen individuellen Patienten beruhen oder immunologisch vermittelt sein. Ganz allgemein ist die Prädikktivität des Tiermodells für den Menschen im Hinblick auf immunologische Nebenwirkungen verhältnismäßig schlecht [15].

**Zielorgan: Nervensystem**

Morphologische Veränderungen am Nervensystem werden immer als schwerwiegend angesehen und kön-

nen sich z.B. als Vakuolen in den Neuronen einschließlich ihrer Axone sowie in den Gliazellen und der Myelinscheide manifestieren. Sie können auch das Resultat von Gefäßveränderungen sein.

Es liegt auf der Hand, dass derartige morphologische Befunde in der Klinik nicht monitort werden können, außer sie wären durch zeitlich deutlich vorausgehende milde funktionale Veränderungen zuverlässig identifizierbar, die zum Zeitpunkt ihres Auftretens noch ohne morphologisches Korrelat sind und zudem ein Stadium repräsentieren müssten, das ohne bleibende Schädigung voll reversibel ist. Insofern kann ein damit verbundenes Risiko in der Regel nicht quantifiziert, entschärft und daher auch nicht sicher gemanagt werden, was meistens zur Einstellung der Entwicklung führt. So entstehen bedauerlicherweise oft auch keine Publikationen dazu.

Grundsätzlich können Nervenzellen durch „Fremdstoffe“ geschädigt wer-

www.proDERM.de



*Looking for professional solutions in dermatological trials?*

<b>INDEPENDENT CONTRACT RESEARCH</b> DERMATOLOGY   OPHTHALMOLOGY   ALLERGOLOGY   ORAL CARE	
<b>APPROACH</b> CUSTOMIZED SOLUTIONS	<b>STUDY TYPES</b> TOLERANCE, BIOEQUIVALENCE, PROOF OF CONCEPT
<b>EQUIPMENT</b> INNOVATIVE & VALIDATED	<b>RECRUITING</b> EXTENSIVE PATIENT DATABASE
<b>CLINICAL IMAGING</b> CORE LAB, DEDICATED SYSTEMS, AUTOMATED ANALYSIS	<b>SITE MANAGEMENT</b> MULTICENTER TRIALS

dermatological approved

den oder auch in ihrer Funktion unbeeinträchtigt bleiben, wobei etwaige Funktionsausfälle reversibel sein können oder auch nicht. Morphologische Veränderungen z.B. ausgelöst durch Substanzen, die mit dem NMDA-Rezeptor interagieren, sind in verschiedenen Tiermodellen beschrieben worden [1][2][11][19].

Häufig(er) sind jedoch (wie bereits beschrieben) klinische Funktionsstörungen des Nervensystems zu beobachten, die keine morphologische Entsprechung finden.

### **Zielorgan: Endokrinium**

Auch das Endokrinium kann Zielorgan von Arzneimittel-vermittelter Toxizität sein.

Dopamin ( $D_2$ )-Antagonisten z.B. erhöhen durch ihren pharmakodynamisch gewollten Mechanismus, nämlich die Antagonisierung von Dopamin, den Prolaktinspiegel und können dadurch in der Folge z.B. zu proliferativen Veränderungen in der Hypophyse, der Mamma oder zu Störungen der Fruchtbarkeit beider Geschlechter führen.

Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass die Erhaltung der Trächtigkeit bei der Ratte durch Prolaktin und nicht wie beim Menschen durch Progesteron vermittelt ist. Dopamin ( $D_2$ )-Agonisten und andere Substanzen, die umgekehrt eher zu erniedrigten Prolaktinspiegeln führen, können daher bei Ratten den Verlust der Trächtigkeit bewirken, was aber nicht auf die menschliche Situation übertragbar ist [21].

Beispiele für Substanzen, die mit dem Endokrinium interagieren, sind Aripiprazol (partieller  $D_2$ -Agonist und  $5HT_{1A}$ -Agonist,  $5HT_2$  Antagonist [29][30]) und Risperidon ( $5HT_2$  und  $D_2$ -Antagonist, Antagonist an  $\alpha_1$  und  $\alpha_2$  adrenergen und  $H_1$  histaminergen Rezeptoren [34]).

### **Zielorgan: Retina**

Ein Zielorgan für Toxizität kann auch die Retina sein.

Albinoratten sind für Veränderungen an der Retina besonders anfällig, die bei dieser Spezies schon allein durch Licht verursacht werden können und denen durch toxische Substanzen ausgelöstes ähneln. Toxische Substanzen können diese Veränderungen do-

sisabhängig verschärfen. Histologisch präsentiert sich der Befund typischerweise zunächst als Ausdünnung der äußeren Körnerschicht (Photorezeptoren), der fortschreiten und schließlich alle Schichten der Retina bis hin zum Pigmentepithel erfassen kann. Der Befund an sich beeinträchtigt die Tiere in keiner Weise in ihrem Wohlbefinden oder ihrer Orientierung, die olfaktorisch, akustisch und taktil dominiert ist, und ist daher nicht geeignet, um eine maximal tolerierte Dosis (MTD) zu definieren.

Eine Reihe von bereits vermarkteten Medikamenten hat im Tierversuch solche Veränderungen hervorgerufen. Im Menschen jedoch sind vergleichbare Befunde noch nicht beschrieben worden. Das legt nahe, dass entsprechende Befunde im Tierversuch eher nicht prädiktiv für den Menschen sind.

Beispiele für Substanzen, die im Tierversuch Retinaschäden auslösen, sind Pramipexol [33], Pregabalin [32], Citalopram [31] und Aripiprazol [30].

Für eine in der Entwicklung befindliche neue Substanz muss natürlich jeweils abgeklärt werden, ob ein solcher Befund tatsächlich dem typischen Bild entspricht. Denn schließlich kann prospektiv nicht einfach davon ausgegangen werden, dass es sich um einen für den Menschen irrelevanten Befund handelt. Die Hypothese, dass es sich um die bekannten Veränderungen handelt, muss dann entsprechend belegt werden. Hierbei kann man sich an den Versuchsprogrammen für andere Substanzen orientieren und in nicht-klinischen Versuchen geeignete Endpunkte einbauen. Der Einfluss unspezifischer Faktoren wie z.B. die Lichtstärke der Raumbelichtung oder die Orientierung der Käfige zur Lichtquelle im Raum etc. müssen darüber hinaus in geeigneter Weise über die Versuchsgruppen standardisiert und randomisiert werden, um Artefakte auszuschließen. Auch in klinischen Studien müssen entsprechende Maßnahmen eingebaut werden, um ein mögliches Risiko für den Patienten zu charakterisieren und zu managen. Häufig kann im Laufe der Entwicklung hierzu Entwarnung gegeben werden, aber der Nachweis muss jeweils neu erbracht werden.

### **Bedeutung der Phospholipidose**

Beispielhaft wird im Folgenden die Phospholipidose besprochen [9][10][13][16][18].

Bei der Phospholipidose handelt es sich um die Akkumulation von polaren Phospholipiden in den Lysosomen verschiedener Zellen, die dort eine lamelläre Struktur bilden. Verursacht wird eine Phospholipidose häufig durch kationisch amphiphile Substanzen. Sie betrifft bevorzugt die Lunge, lymphoide Gewebe und manchmal auch Leber oder Niere, je nach angewendeter Substanz [9].

Ratten sind hinsichtlich der Ausbildung einer Phospholipidose im Allgemeinen empfindlicher als Mäuse, Hunde oder Affen, wobei die Organfunktion nicht beeinträchtigt sein muss. In Langzeitstudien (z.B. zur Kanzerogenese) kann es allerdings zu verfrühter Sterblichkeit bei der Ratte kommen, wenn sich vermehrt schaumige Makrophagen in der Lunge anhäufen.

Die toxikologische Signifikanz der Phospholipidose für den Menschen ist unklar. Die Bedeutung der Phospholipidose wird diskutiert und verschiedene Initiativen sind derzeit unterwegs [6][17]. Auch die Entwicklung von validierten Biomarkern zur Erkennung von Phospholipidosen im Rahmen klinischer Studien ist von großem Interesse [18].

Arzneimittel, die eine Phospholipidose hervorrufen können, sind z.B. Aripiprazol, Memantin, Amiodaron, Fluoxetin, Imipramin, Clozapin und Citalopram [9][10][13][16][18].

### **Strategie bei kritischen Befunden**

Wird im Rahmen präklinischer Studien ein kritischer Befund identifiziert, so empfehlen sich folgende Maßnahmen zur Abklärung:

- 1) Die Entwicklung sollte nicht sofort eingestellt werden, vielmehr sollte der Befund zunächst genau evaluiert werden, um u.a. folgende Fragen zu beantworten:
  - a) Handelt es sich um einen realen Befund oder ist es ein Artefakt (Cave Versuchsaufbau)?
  - b) Um welchen Befund handelt es sich genau?

- c) Ist es eine Exazerbation von Hintergrundbefunden (Beispiel: Retinadegeneration bei der Albinoratte)? Welchen Anteil am Befund hat die Substanz selbst?
- d) Oder handelt es sich um einen bekannten Befund der Substanzklasse (Beispiel: Konvulsionen bei bestimmten ZNS-wirksamen Substanzen)?
- e) Ist der Befund statistisch signifikant oder tritt er nur vereinzelt auf und betrifft Einzeltiere? Sind die betroffenen Tiere repräsentativ für die Gruppe? Handelt es sich um einen Zufallsbefund?
- f) Ist der Befund möglicherweise spezies-spezifisch (Beispiel: prolaktin-abhängige Trächtigkeit bei der Ratte)?
- g) Ist der Befund reversibel (Beispiel: adaptive Hepatozyten-Hypertrophie)?
- h) Wie entwickelt sich der Befund bei fortgesetzter Behandlung? Verschlechtert er sich auch bei niedrigen Dosierungen zu einem schädigenden Stadium? Ist der dann noch reversibel? Wie schwerwiegend ist der Befund insgesamt?
- i) Kann der Befund in klinischen Studien im gesunden Freiwilligen oder Patienten zuverlässig monitort werden (Beispiel: Enzym-Erhöhen im Serum)?
- j) Ist der Befund als prädiktiv/relevant für den gesunden Proban-

den, für den Patienten oder für beide anzusehen (besondere Vorsicht bei ZNS-vermittelter akuter klinischer Intoleranz)?

- k) Wie groß sind die Sicherheitsabstände?
  - l) Ist die Empfindlichkeit der Spezies einschließlich des Menschen untereinander vergleichbar? Kann die Frage überhaupt beantwortet werden?
  - m) Sind die Sicherheitsabstände daher aussagekräftig oder müssen zusätzliche Faktoren berücksichtigt werden, um die Patientensicherheit zu gewährleisten?
- 2) Unter Berücksichtigung der Antworten auf diese Fragen wird das Risiko für das Entwicklungsprojekt eingeschätzt und ggf. ein Aktionsplan ausgearbeitet, der geeignete Maßnahmen enthält, um die weitere Entwicklung zielführend zu gestalten.
- 3) Es empfiehlt sich, pro-aktiv und frühzeitig den interaktiven Dialog mit der oder den zuständigen Behörden zu suchen, um das Projekt und den Aktionsplan vorzustellen und die Behördenmeinung dazu einzuholen (Scientific Advice). Es wird sich hierbei früh abzeichnen, welche zusätzlichen Untersuchungen und Maßnahmen wahrscheinlich erforderlich werden. Diese Strategie sollte es erlauben, die weitere Entwicklung zielführend unter Berücksichtigung der kritischen

Befunde und der Behörden-Einschätzung zu planen.

Kritische Befunde müssen nicht zwingend ein unüberwindbares Hindernis für die Zulassung sein. Vielmehr lehrt die Erfahrung, dass sich viele kritische Befunde bei genauer Analyse wissenschaftlich gut abklären und sich regulatorisch wirksam managen lassen, sodass die Patientensicherheit gewährleistet bleibt. Hierzu müssen alle Maßnahmen – nicht-klinische, klinische und regulatorische – gut aufeinander abgestimmt werden und ineinander greifen mit dem obersten Ziel, wirksame und sichere Medikamente zu entwickeln.

Im Verlaufe dieses Prozesses kann es natürlich auch zu der Entscheidung kommen, die weitere Entwicklung einzustellen. Es empfiehlt sich jedoch, diese Entscheidung vor allem für vielversprechende Arzneimittel in Indikationen mit einem hohen medizinischen Entwicklungsbedarf nicht verfrüht zu treffen und auch nur dann, wenn es tatsächlich keine (gute) Alternative zu einem Entwicklungsstopp gibt.

Weiterführende Informationen dazu bietet die Literatur, z.B. bei Ettlín et al. [4][5].

### Schlussfolgerungen

Kritische nicht-klinische Befunde in toxikologischen Studien und niedrige

ANZEIGE



Wir setzen Dinge in Bewegung – und halten sie am Laufen

## Clinical Research Services

- Biometrie und statistische Beratung
- Datenmanagement
- E-Clinical Services
- Phase I-IV und nicht-interventionelle Studien

METRONOMIA 

**Kontakt:** Rudolf Köhne-Volland, Tel. +49 (0) 89 829265-222, rkvolland@metronomia.net, www.metronomia.net

Sicherheitsabstände sind nicht zwingend unüberwindbare Hindernisse für eine erfolgreiche Arzneimittelentwicklung, wie viele Beispiele belegen.

Eine Reihe von Befunden wäre allerdings nicht vereinbar mit einer adäquaten Patientensicherheit für Arzneimittel in sogenannten „weichen“ Indikationen, während dieselben Befunde in „harten“ Indikationen ein vertretbares Risiko darstellen können und daher einer entsprechenden Zulassung nicht zwingend im Wege stehen. Manche Befunde sind nicht prädiktiv oder sind irrelevant für den Patienten. Andere sind prädiktiv, können aber monitoriert werden und die Patientensicherheit kann sichergestellt werden.

Für Arzneimittel in ZNS-vermittelten Indikationen wird die nicht-klinische Entwicklung nicht selten früher weiter vorangetrieben als in anderen Indikationen, um die klinischen Untersuchungen in geeigneter Weise zu unterstützen, da diese häufig früh über längere Untersuchungszeiträume ausgedehnt werden müssen. Dabei ist die klinische Toleranz im Patienten oft größer als im gesunden Freiwilligen oder in den toxikologischen Spezies, was ein wichtiger Faktor ist, den es in der Entwicklung dieser Substanzklassen zu berücksichtigen gilt. Tatsächlich haben viele der erfolgreich vermarkteten Arzneimittel in ZNS-vermittelten aber auch in anderen Indikationsgebieten auf nicht-klinischen Daten beruhende Sicherheitsabstände von <1.

Im Einzelfall gilt es, die Datenlage genau zu analysieren, um einerseits die Patientensicherheit zu gewährleisten und andererseits vielversprechende neue Arzneimittel nicht verfrüht und unnötig aufzugeben. Es empfiehlt sich insbesondere, pro-aktiv und frühzeitig den interaktiven Dialog mit den zuständigen Behörden zu suchen, um die Entwicklung neuer Arzneimittel interdisziplinär zu managen und zielführend voranzutreiben.

Im Laufe eines solchen Prozesses wird sich zeigen, welche Kandidaten tatsächlich nicht zu entwickeln sind. Diese können dann rechtzeitig aufgegeben werden, während andererseits guten Molekülen mit Entwick-

lungspotenzial auf einer belastbaren Grundlage Priorität gegeben werden kann. |

### Quellen

- [1] Auer RN: Effect of Age and Sex on N-Methyl-d-Aspartate Antagonist-Induced Neuronal Necrosis in Rats. *Stroke* 1996; 27:743–746.
- [2] Creeley CE, Wozniak DF, Nardi A, Farber NB, Olney JW: Donepezil markedly potentiates memantine neurotoxicity in the adult rat brain. *Neurobiol Aging* 2008; 29(2):153–167.
- [3] Ennulat D, Walker D, Clemo F, Magid-Slav M, Ledieu D, Graham M, Botts S, Boone L: Effects of Hepatic Drug-metabolizing Enzyme Induction on Clinical Pathology Parameters in Animals and Man. *Toxicologic Pathology* 2010; 38:810–828.
- [4] Ettlin RE, Kuroda J, Plassmann S, Prentice DE: Successful drug development despite adverse pre-clinical findings. Part 1: Processes to address issues and most important findings. *J Toxicol Pathol* 2010; 23:189–211.
- [5] Ettlin RE, Kuroda J, Plassmann S, Prentice DE: Successful drug development despite adverse pre-clinical findings. Part 2: Examples. *J Toxicol Pathol* 2010; 23:213–234.
- [6] FDA CDER Advisory Committee for Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacology; April 14, 2010.
- [7] Maronpot R, Yoshizawa K, Nyska A, Harada T, Flake G, Mueller G, Singh B, Ward JM: Hepatic Enzyme Induction: Histopathology. *Toxicologic Pathology* 2010; 38:776–795.
- [8] Mohutsky MA, Romeike A, Meador V, Lee WM, Fowler J, Francke-Carroll S: Hepatic Drug-Metabolizing Enzyme Induction and Implications for Preclinical and Clinical Risk Assessment. *Toxicologic Pathology* 2010; 38:799–809.
- [9] Muehlbacher M, Tripal P, Roas F, Kornhuber J: Identification of drugs inducing phospholipidosis by novel in vitro data. *ChemMedChem* 2012; 7:1925–1934.
- [10] Muster W: Computational Toxicology in Drug Development. Vortrag, American Association of Pharmaceutical Sciences 2009.
- [11] Olney JW, Labruyere J, Price MT: Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. *Science* 1989; 244(4910):1360–1362.
- [12] Peters TS: Do Preclinical Testing Strategies Help Predict Human Hepatotoxic Potentials? *Toxicologic Pathology* 2005; 33:146–154.
- [13] Parkinson A: Lysosomal trapping of lipophilic amines and its relationship to drug transporters and phospholipidosis. Vortrag, ISE-ETS (Early Toxicity Screening) 2011.
- [14] Plassmann S.: ICH M3 (R2) 2009: Auswirkungen auf die präklinische Arzneimittelentwicklung – Auswahl von Dosis und Studiendauer. Workshop AGAH: „Die revidierte ICH M3 Leitlinie – Auswirkungen

auf die präklinische und klinische Arzneimittelentwicklung“; 2010.

- [15] Plassmann S: Impact of the ICH M3 guideline on the early development of biologics. Joint Conference of European Human Pharmacological Societies and 20th Anniversary of AGAH; 2011.
- [16] Reasor MR, Kacew S: Drug-Induced Phospholipidosis: Are There Functional Consequences? *Experimental Biology and Medicine* 2001; 226:825–830.
- [17] Reasor MJ, Hastings KL, Ulrich RG: Drug-induced Phospholipidosis: Issues and Future Directions. *Expert Opinion Drug Safety* 2006; 5(4):567–583.
- [18] Sadrieh N: The regulatory challenges of drug-induced phospholipidosis. ACPS Meeting 2010; Introduction.
- [19] Song Shu Wei: Risperidone enhances the vulnerability to stroke in hypertensive rats. Dissertation 2011.
- [20] FDA CDER Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers; 2005.
- [21] FDA CDER Guidance for Industry: Reproductive and Developmental Toxicities – Integrating Study Results to Assess Concerns; 2011.
- [22] Clozapine, z.B. FDA Prescribing Information.
- [23] Haloperidol, z.B. FDA Prescribing Information.
- [24] Risperidon, z.B. FDA Prescribing Information.
- [25] Bupropion, z.B. FDA Prescribing Information.

Die vollständige Literaturliste kann in der Redaktion angefordert werden unter: [boebue@boebue.de](mailto:boebue@boebue.de)

### AUTORIN



**Dr. Stephanie Plassmann** ist Fachärztin für Pharmakologie und Toxikologie und Expertin für nicht-klinische Arzneimittelsicherheit und Medikamentenentwicklung – operativ und strategisch. Sie verfügt über 19 Jahre Erfahrung aus ihrer Arbeit in gehobenen Positionen in der pharmazeutischen Industrie und ihrer Selbstständigkeit im genannten Gebiet.

Kontakt  
[stephanie.plassmann@pcsconsultants.com](mailto:stephanie.plassmann@pcsconsultants.com)