FachDialog – Nanomedizin

Bundesumweltministerium
13. – 14. 11. 2013

Humanarzneimittel – bereit für die Nanowirkstoff-Bewertung?

Birka Lehmann

English Deutsch

BfArM Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Startseite ▸ Arzneimittel ▸ Vor der Zulassung ▸ Arbeitsgruppe Nanomedizin

- Das BfArM
- Arzneimittel
  - Vor der Zulassung
    - Beratungsverfahren
    - Klinische Prüfung / Arzneimittel
    - Härtefallprogramme
    - Kinderarzneimittel
    - Arbeitsgruppe Nanomedizin

Arbeitsgruppe Nanomedizin

Erstellt: 13.04.2010 **Aktualisiert:** 13.04.201

Unter Nanomedizin versteht man den Einsatz von Nanotechnologie in der Medizin, um neue Medikamente, Diagnoseverfahren und medizintechnische Instrumente zu entwickeln. (Bundesministerium für Bildung und Forschung, nano.DE-Report 2009). Es wird erwartet, dass Nanotechnologie in Zukunft in größerem Umfang in der Entwicklung von Arzneimitteln und Medizinprodukten eingesetzt wird.

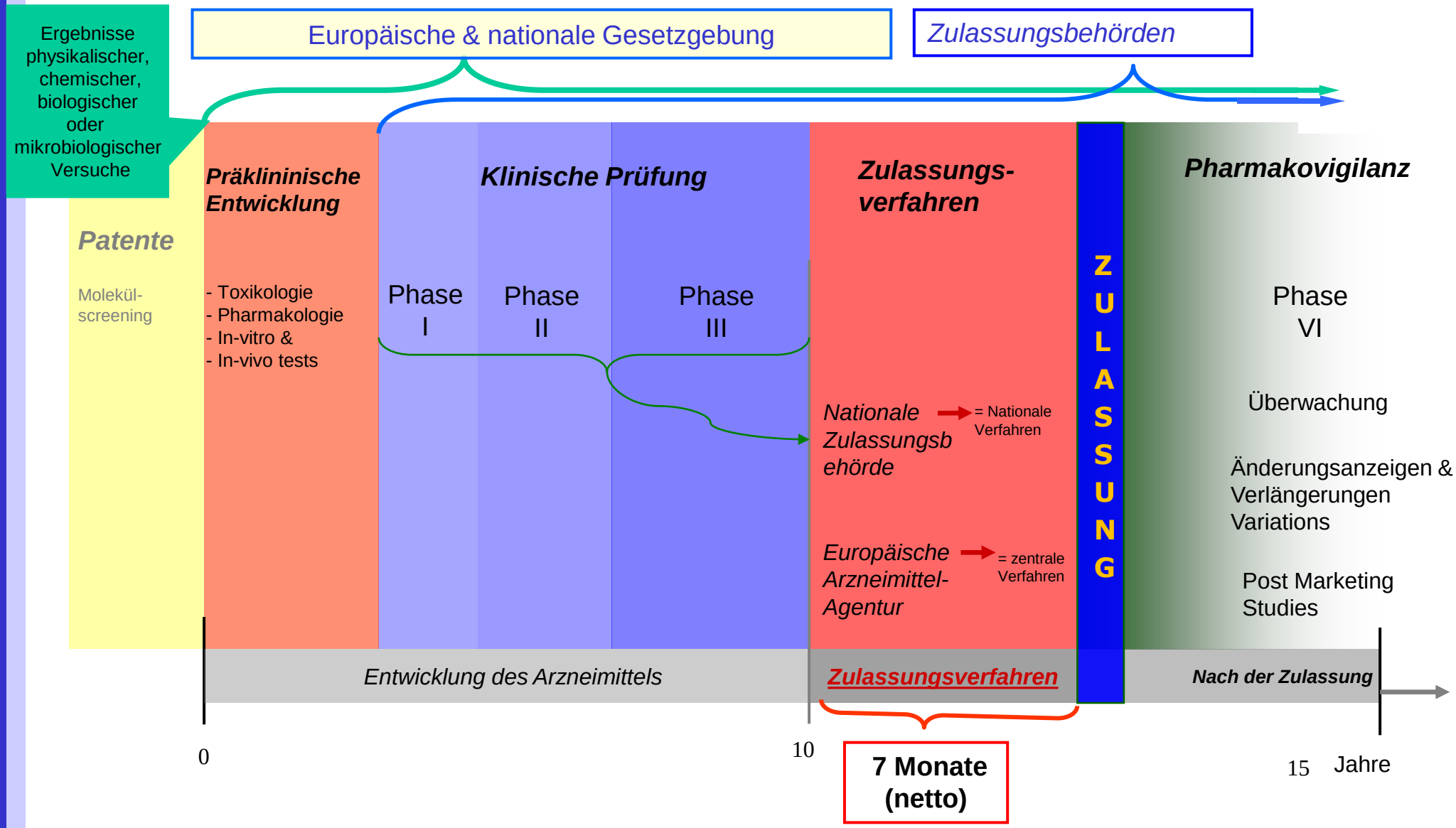
Wer ein Arzneimittel auf den Markt bringen möchte, muss dessen Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit sowie ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis belegen. Dabei ist der Herstellungsprozess ein wesentlicher Bestandteil der Arzneimittelprüfung und -zulassung.

Die Struktur der Wirkstoffe kann hochkomplex sein. Um sie umfassend zu charakterisieren, ist eine Kombination vieler innovativer

Definition:

- Nanomedizin ist die Anwendung von meist synthetisch hergestellten Stoffen und Strukturen, die bedingt durch ihre Größe (< 100nm) über neue spezifische Eigenschaften verfügen und die für medizinische Zwecke wie Diagnose und Behandlung von Krankheiten im Sinne des Arzneimittelgesetzes bzw. des Medizinproduktegesetzes bestimmt sind.’

Arzneimittelzulassung in Europa



Beantragung der Zulassung eines Arzneimittels durch ein pharmazeutisches Unternehmen

Antragseingang im BfArM

Erfassung der Daten in einer Datenbank

Wissenschaftliche Vorprüfung und Vollständigkeitsprüfung

Formalpharmazie

Prüfung der Packungsbeilage und der Fachinformation

Pharmazeutische Qualität

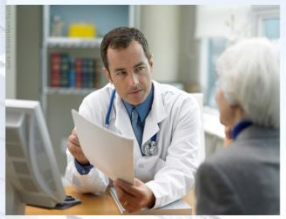
Prüfung des Wirkstoffes und des Arzneimittels

Experimentelle Pharmakologie und Toxikologie

Prüfung der Unbedenklichkeit

Klinische Pharmakologie / Medizin

Prüfung der Wirksamkeit



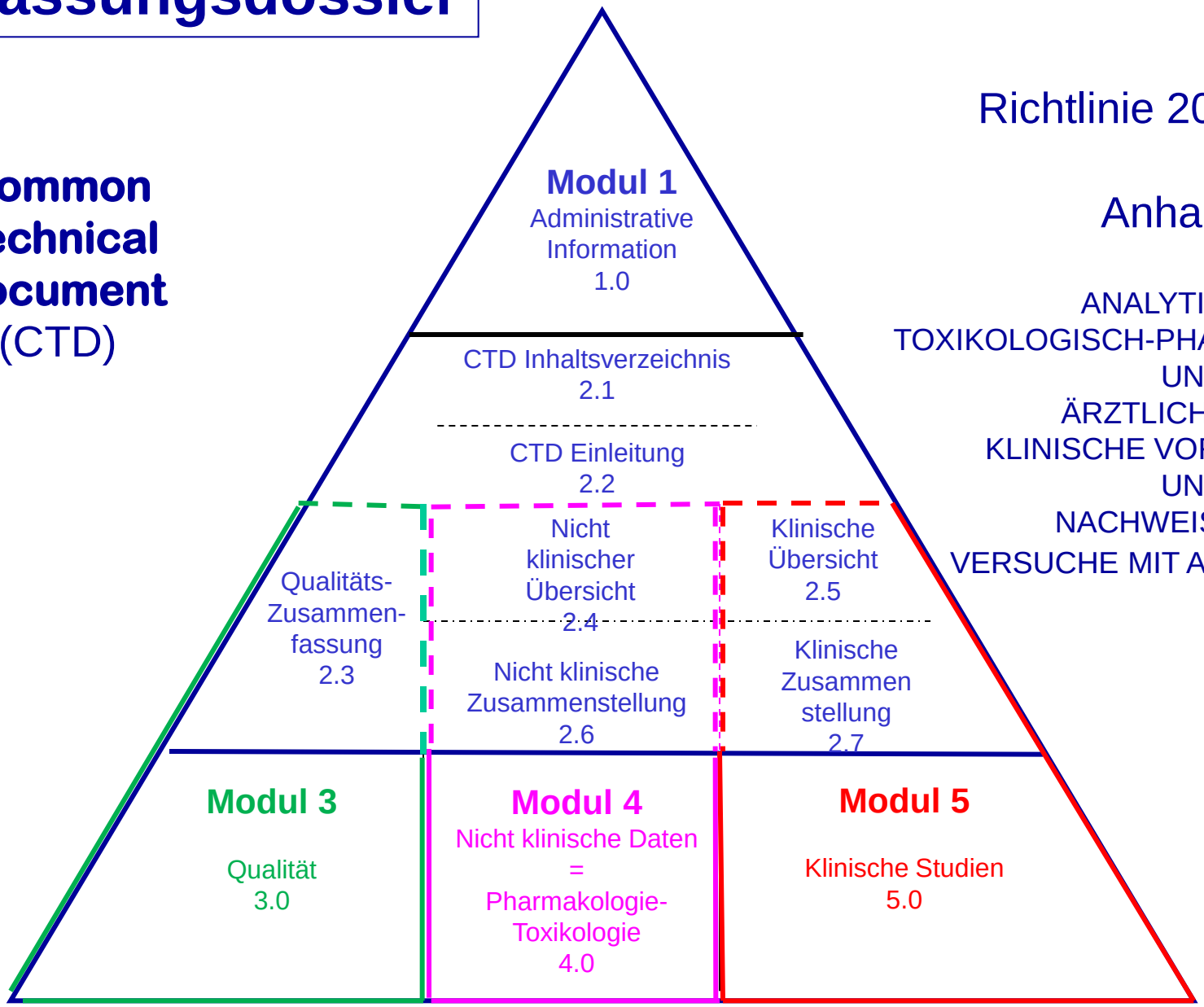
Erteilung einer Zulassung

Abgabe von zugelassenen Arzneimitteln hauptsächlich in Apotheken

Zulassungsdossier

BfArM
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Common Technical Document
(CTD)



Richtlinie 2001/83/EG

Anhang 1

ANALYTISCHE,
TOXIKOLOGISCH-PHARMAKOLOGISCHE
UND
ÄRZTLICHE ODER
KLINISCHE VORSCHRIFTEN
UND
NACHWEISE ÜBER
VERSUCHE MIT ARZNEIMITTELN

Überprüfung der Qualität des Arzneimittels
Good Manufactuirng Practice (GMP)

Die vorzulegenden chemischen, pharmazeutischen und biologischen Daten müssen sowohl hinsichtlich des Wirkstoffs/der Wirkstoffe als auch hinsichtlich des Fertigarzneimittels alle einschlägigen Angaben zu folgenden Punkten enthalten:

- Entwicklung,
- Herstellungsprozess,
- kennzeichnende Merkmale und Eigenschaften,
- Verfahren und Anforderungen zur Qualitätskontrolle,
- Haltbarkeit
- Beschreibung von Zusammensetzung und Verpackung des
- Fertigarzneimittels.

Beschreibung und Zusammensetzung des Fertigarzneimittels

- Es ist eine Beschreibung des Fertigarzneimittels und seiner Zusammensetzung vorzulegen.
  - Beschreibung der Darreichungsform und Zusammensetzung,
  - Bestandteile des Fertigarzneimittels, ihrer Menge je Einheit und der Funktion der Bestandteile:
    - des Wirkstoffs/der Wirkstoffe,
    - die Bestandteile der Hilfsstoffe,
    - einschließlich der Farb- und Konservierungsmittel, Adjuvantien, Stabilisatoren, Verdickungsmittel, Emulgatoren, Geschmacks- und Aromastoffe usw.,
    - der äußeren Beschichtung des Arzneimittels

Ergänzung: Neuartige Hilfsstoffe:

- Falls ein Hilfsstoff erstmalig in einem Arzneimittel eingesetzt wird sind umfassende Angaben zur Herstellung, zur Charakterisierung und zu den Kontrollen zu machen, wobei präklinischen als auch auf die klinischen Daten zur Unbedenklichkeit zu machen sind.

Überprüfung der Pharmakologie-Toxikologie des Arzneimittels Good Laboratory Practice (GLP)

Die pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen umfassen

a) das Toxizitätspotenzial des Arzneimittels und etwaige gefährliche oder unerwünschte toxischen Wirkungen, im Verhältnis zur betreffenden Erkrankung

b) die pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels in qualitativer und quantitativer Hinsicht in Relation zur vorgeschlagenen Anwendung beim Menschen.

c) Außerdem müssen die Kliniker über die therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten und das toxikologische Potenzial des Arzneimittels informiert werden.

- Bei biologischen Arzneimitteln, wie immunologischen Arzneimitteln und aus menschlichem Blut oder Plasma gewonnenen Arzneimitteln, müssen die Anforderungen dieses Moduls möglicherweise an das jeweilige Arzneimittel angepasst werden.

Überprüfung der Pharmakologie-Toxikologie des Arzneimittels Good Laboratory Practice (GLP)

- Alle Prüfungen, die eine wiederholte Verabreichung des Arzneimittels erfordern, sind so zu konzipieren, dass dabei die mögliche Induktion von Antikörpern bzw. deren Interferenz berücksichtigt wird;

- Untersuchung der Beeinträchtigung
  - der Fruchtbarkeit, der embryonalen/fetalen und perinatalen Toxizität,
  - des mutagenen
  - karzinogenen Potenzials

- Wird ein Hilfsstoff im Arzneimittelbereich erstmalig eingesetzt, ist seine Toxikologie und Pharmakokinetik zu untersuchen.

- Besteht die Möglichkeit eines signifikanten Abbaus des Arzneimittels während seiner Lagerung, ist die Toxikologie seiner Abbauprodukte zu berücksichtigen

Überprüfung der klinischen Studien des Arzneimittels = Wirksamkeit und Sicherheit Good Clinical Practice (GCP)

- Im Vorfeld von klinischen Prüfungen müssen stets geeignete pharmakologische und toxikologische Tests stattfinden (Modul 4)

- Klinische Studien zur
  - die Unbedenklichkeit des Arzneimittels bei bestimmungsgemäßem Gebrauch,
  - Verträglichkeit,
  - Wirksamkeit unter Angabe aller zweckdienlichen Informationen über Indikationen, Gegenanzeigen, Dosierung und durchschnittliche Behandlungsdauer sowie über besondere Vorsichtsmassnahmen
  - Etwaige Risikopatienten oder -patientengruppen sind zu identifizieren,
    - Kinder, Schwangere, ältere Menschen, Menschen mit ausgeprägten Stoffwechsel- oder Ausscheidungsanomalien usw., die möglicherweise in geringer Anzahl vertreten sind.

Zulassungsverfahren von Arzneimitteln

Allgemeiner Überblick

Antragstellung im Mitgliedstaat oder bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA)

↓

Validierung durch die zuständige Behörde

↓

Bewertungsphase 1 – Fragen an Antragsteller

↓

Antwort des Antragstellers

↓

Bewertungsphase 2

↓

Bewertungsbericht der zuständigen Behörde

↓

Arzneimittelzulassung & Veröffentlichung des Bewertungsberichtes

Richtlinie 2001/83/EG
Verordnung (EG) Nr. 726/2004

↕

AMG (Deutsches Arzneimittelgesetz)

Zulassungsnummer: DE = Zulassungs-/Reg-Nr.(AMG76) : 11524.00.00
EU = EMEA/H/C/2097

Versagungsgründe

Richtlinie 2001/83/EG

Artikel 26

(1) Die Genehmigung für das Inverkehrbringen wird versagt, wenn

a) das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht als günstig betrachtet wird

b) seine therapeutische Wirksamkeit vom Antragsteller unzureichend begründet ist

c) das Arzneimittel nicht die angegebene Zusammensetzung nach Art und Menge aufweist.

(2) Die Genehmigung wird auch dann versagt, wenn Angaben oder Unterlagen zur Stützung des Antrags nicht entsprechen.

(3) Der Antragsteller oder der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist für die Richtigkeit der eingereichten Unterlagen und Daten verantwortlich.

Humanarzneimittel
Richtlinie 2001/83/EG

Artikel 1

28. *Mit der Verwendung des Arzneimittels verbundenes Risiko:*

- jedes Risiko im Zusammenhang mit der Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels für die Gesundheit der Patienten oder die öffentliche Gesundheit;
- jedes Risiko unerwünschter Auswirkungen auf die Umwelt.

28a. *Nutzen-Risiko-Verhältnis:* Eine Bewertung der positiven therapeutischen Wirkungen des Arzneimittels im Verhältnis zu dem Risiko gemäß der Definition in Nummer 28 erster Gedankenstrich.

Artikel 8

Gründe für etwaige Vorsichts- und Sicherheitsmaßnahmen bei der Lagerung des Arzneimittels, seiner Verabreichung an Patienten und der Beseitigung der Abfallprodukte, zusammen mit einer Angabe potenzieller Risiken, die das Arzneimittel für die Umwelt darstellt;

Tierarzneimittel
Richtlinie 2001/82/EG

Artikel 1

19. *Mit der Verwendung des Arzneimittels verbundenes Risiko:*
   - jedes Risiko im Zusammenhang mit der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Tierarzneimittels für die Gesundheit von Mensch oder Tier,
   - jedes Risiko unerwünschter Auswirkungen auf die Umwelt.

20. Nutzen-Risiko-Verhältnis:
   - eine Bewertung der positiven therapeutischen Wirkungen des Tierarzneimittels im Verhältnis zu dem Risiko gemäß der vorstehenden Definition.

Artikel 12

- Gründe für etwaige Vorsichts- und Sicherheitsmaßnahmen bei der Aufbewahrung des Tierarzneimittels, seiner Verabreichung an Tiere und der Beseitigung der Abfallprodukte, zusammen mit einer Angabe der potenziellen Risiken für die Umwelt und die Gesundheit von Menschen, Tieren oder Pflanzen, die von dem Tierarzneimittel ausgehen können;

- Tests zur Bewertung der möglichen Umweltrisiken des Arzneimittels. Diese Auswirkungen sind zu prüfen; im Einzelfall sind Sonderbestimmungen zu ihrer Begrenzung vorzusehen;

Diskussion

- Bezüglich der Anwendung der Nanotechnologie in Produkten sind insbesondere folgende gesetzlichen Regelungen auf nationaler Ebene zu berücksichtigen: ….
  - Arzneimittelgesetz
  - Medizinproduktegesetz ….

- Es ist daher ein vordringliches Anliegen ….. zu klären, in wieweit der bestehende Rechtsrahmen der nationalen und EU-Gesetzgebung ausreichend ist, um die gesetzgeberischen Aufgaben der Gefahrenabwehr und der Vorsorge im Zusammenhang mit der Nanotechnologie in angemessener Weise erfüllen zu können.

Position der New & Emerging Technology Working Group (Medical Devices)

Nanotechnology, Assessment of existing regulations:
In general the Medical DeviceDirectives (MDD/AIMDD) are adequate to deal with medical devices manufactered untilizing Nanotechnology

Recommendations for MDD/AIMDD:
- **Free nanoparticles in class III**
- New mandates for standardization
- Consider a Voluntary Reporting Scheme
- Develop regulatory guidance (MEDDEV)

ABER: Medizinprodukte unterliegen NICHT einem Zulassungsverfahren

BfArM

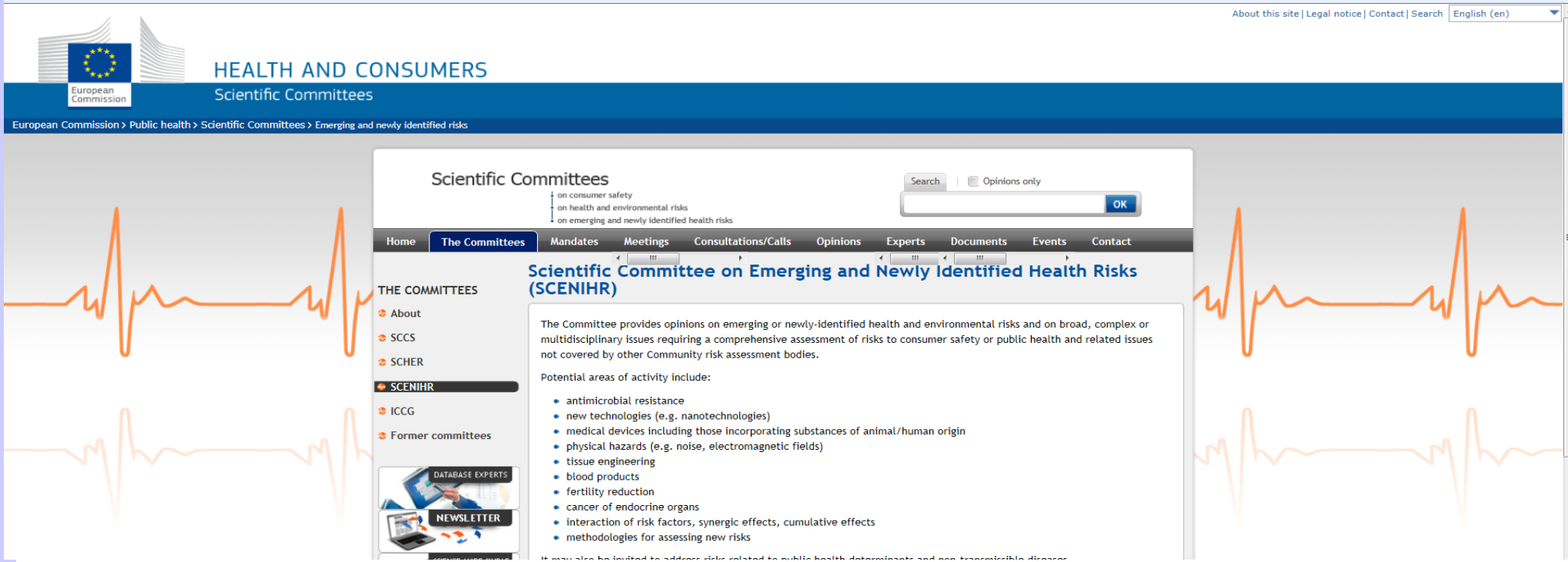
‚in-house' Arbeitsgruppe (mit Beteiligung Paul-Ehrlich-Institut)
Webseite:

Häufig gestellte Fragen

- **Hochdisperses Siliciumdioxid**
- **Titandioxid**

Antworten

- Hochdisperses Siliciumdioxid ist ein bekannter pharmazeutischer Hilfsstoff, der in der Arzneimittelherstellung seit Jahrzehnten unter anderem als Fließregulierungsmittel dient
- Titandioxid wird als Aufheller bzw. weißer Farbstoff eingesetzt. Beide Hilfsstoffe können bei der Herstellung von Arzneimitteln in nanopartikulärer Form eingesetzt werden
- Hochdisperses Siliciumdioxid und Titandioxid sind im Europäischen Arzneibuch beschrieben



It… is anticipated that as the scientific knowledge improves, it may be possible to classify nanomaterials into specific risk categories that might become the subject of category specific risk assessments. However, at present this categorisation is not possible. New significant developments have come to light, which allows further work on Stage III (Hazard identification and characterisation). These include:

i) Cell/tissue uptake tests;

ii) Bioaccumulation tests to assess prolonged exposure;

iii) Selection of a test system(s) for nanofibers/tubes that are biopersistent, are rigid and have a high aspect ratio (HAR – L>20µm); \

iv) Ability of nanomaterials to trigger one or more of the putative mechanisms of toxicity (e.g. generation of reactive oxygen species).

Position des BfArM

- Die Zulassung von „nanomedizinischen“ Arzneimitteln und das Vigilanzsystem für „nanomedizinische“ Arzneimittel und Medizinprodukte stellt besondere Anforderungen
- Die Risikobewertung umfasst die wirksame In-Vivo-Form (Darreichungsform, biologische Umwandlung, freie Partikel)
- Im Vordergrund der Bewertungen stehen die spezifischen Eigenschaften
- Die vorhandenen Werkzeuge der Bewertung der Qualität, Pharmakologie-Toxikologie und Klinik kommen zum Einsatz
- Diese Position steht in Übereinstimmung mit anderen nationalen Behörden

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit