

Dermatologische Bewertung von Hilfsstoffen in Topika in der Arzneimittelzulassung

Definition neuer Hilfsstoffe in Arzneimitteln “Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product” (EMA/CHMP/QWP/396951/2006)

Definition neuer Hilfsstoffe in Arzneimitteln “...Novel Excipient:

A novel excipient is an excipient which is being used for the first time in a drug product, or by a new route of administration (ICH). It may be a new chemical entity or a well established one which has not been used for human administration and/or for a particular human administration pathway in the EU and/or outside the EU”.

Auch Angaben zur Qualität wie Details zum Herstellungsverfahren, chemische Charakterisierung, Kontrollen, etc. sollten den Zulassungsunterlagen beigefügt sein.

Definition Hilfsstoffe in Arzneimitteln

- Keine direkte Definition im AMG
- Quasi Negativbestimmung i. S. von „Nichtwirkstoffen“

Definition Wirkstoff = arzneilich wirksamer Bestandteil:

Gemäß § 4 Abs. 19 AMG:

„Wirkstoffe sind Stoffe, die dazu bestimmt sind, bei der Herstellung von Arzneimitteln als arzneilich wirksame Bestandteile verwendet zu werden oder bei ihrer Verwendung in der Arzneimittelherstellung zu arzneilich wirksamen Bestandteilen der Arzneimittel zu werden“.

Definition Hilfsstoffe in Arzneimitteln

Gemäß § 29 Abs. 2a Nr. 2 AMG wird bei beantragten und notwendigen Änderungen noch unterschieden zwischen wirksamen und arzneilich wirksamen Bestandteilen.

In den gültigen EU-Regularien gibt es eine solche Abgrenzung nicht, lediglich gegenübergestellt werden arzneilich wirksame Bestandteile/sonstige Bestandteile.

Definition Hilfsstoffe in Arzneimitteln EMA/CHMP/QWP/396951/2006:

Wirksame Bestandteile können die Wirksamkeit
wesentlich (mit)beeinflussen,

z. B. Antioxidantien

(Stabilitätsverbesserer durch Oxidationsverzögerung
der aktiven Substanzen und Hilfsstoffe)

z. B. (antimikrobielle) Konservierungsstoffe

z. B. Permeationsbeschleuniger

(Modifikation der Penetration der aktiven Substanz
durch die Haut, z. B. Propylenglykol, DMSO)

Definition Hilfsstoffe in Arzneimitteln pharmazeutisch-technologisch: Hilfsstoffe ermöglichen:

- Arzneistoffe in eine entsprechende Zubereitungsform zu bringen
- Eigenschaften einer Arzneiform zu verändern im Hinblick auf:

Definition Hilfsstoffe in Arzneimitteln

- Wirkung auf die Arzneistoffe
(Steuerung von Wirkstofffreigabe)
- Wirkungsregulierung
(z. B. Depotarzneiformen)
- Äußere Beschaffenheit
(Aussehen, Geruch, Geschmack)
- Haltbarkeit

Definition Hilfsstoffe in Arzneimitteln

- Eine exakte Abgrenzung zu Wirkstoffen nicht immer möglich
- Substanzen mit Doppelcharakter (Wirk- und Hilfsstofffunktion abhängig von der Konzentration) und fehlender Auslobung des Wirkstoffes

Definition Hilfsstoffe in Arzneimitteln

Beispiele:

Alpha-Tocopherol (Vit. E) als Wirkstoff oder Antioxidans,
Lactose als Laxans oder Füllmittel,
Gelatine als Plasmaexpander oder Hydrogelbildner,
Polidocanol als Antipruriginosum oder Emulgator

Definition Hilfsstoffe in Arzneimitteln pharmazeutisch-technologisch:

- als Bestandteil des Vehikels, der der Arzneiform unter Beachtung der geeigneten Herstellungstechnologie ihre charakteristischen Eigenschaften verleiht
(z. B. Vaseline allein als Salbengrundstoff)

Definition Hilfsstoffe in Arzneimitteln pharmazeutisch-technologisch:

Anforderungen (allgemein):

- therapeutische Indifferenz
- toxikologische und dermatologische Unbedenklichkeit/Verträglichkeit
- Keimarmut
- chemisch-physikalische Verträglichkeit
- physikalische, chemische, mikrobielle Stabilität

Definition Hilfsstoffe in Arzneimitteln
pharmazeutisch-technologisch:
Anforderungen (allgemein):

Der Einfluss der Hilfsstoffe auf das Liberations-
und Resorptionsverhalten des Wirkstoffs ist zu
prüfen.

Grund- und Hilfsstoffe für dermatische Grundlagen

Grundstoffe

Dermatika Grundlagen (z. B. W/O-Salben, Lösungen, Schüttelmixturen) bestehen aus folgenden

Grundstoffen:

- Flüssige Grundstoffe, z. B. Wasser, Alkohol, Öl
- Halbfeste, fette Grundstoffe, z. B. Fette, Vaseline, Paraffine
- Feste Grundstoffe, z. B. Talkum, Stärke, Zinkoxid

Grund- und Hilfsstoffe für dermatische Grundlagen

- besonders wichtiger Salbengrundstoff ist Wasser (Aqua purificata)
- Hilfsstoffe für lipophile Grundlagen v. a. Emulgatoren (z. B. Sorbitan-Fettsäureester vom Typ der Spans®), Wollwachsalkohole), Antioxidantien (z. B. BHA, BHT)

Grund- und Hilfsstoffe für dermatische Grundlagen

- Für Cremes v. a. Emulgatoren (z. B. Polysorbate [z. B. Tweens®]) und Feuchthaltemittel (z. B. Propylenglykol) und Konservierungsmittel (z. B. Benzylalkohol, Ester der p-Hydroxybenzoesäure)
- Hydrogelbildner für Hydrogele (z. B. Carbomere)

Grund- und Hilfsstoffe für dermatische Grundlagen

Negativbewertungen:

Z. B.:

- Benzol (mögliche Kanzerogenität)
- Formaldehyd (hohes Sensibilisierungspotential, toxikologisch nicht unbedenklich, [kanzerogen])
- Talkum (mögliche Granulombildung)

Regulatorische Anforderungen für neue Hilfsstoffe in Topika gemäß der Richtlinie 2001/83/EG

1. Präklinik (Modul 4, Abschnitt 4.2):

Wird ein Hilfsstoff im Arzneimittelbereich erstmalig eingesetzt, ist seine Toxikologie (Genotoxizität, Karzinogenität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, lokale Verträglichkeit) und Pharmakokinetik zu untersuchen.

Regulatorische Anforderungen für neue Hilfsstoffe in Topika gemäß der Richtlinie 2001/83/EG

2. Klinik (Modul 5):

Neue Hilfsstoffe werden wie neue Stoffe behandelt, Daten u. a. zur Unbedenklichkeit/Verträglichkeit an der Haut zwecks Evaluierung des Nutzen/Risiko Profils sind vorzulegen.

Gemäß Artikel 71 der Richtlinie 2001/83/EG dürfen Arzneimittel nur auf ärztliche Verschreibung abgegeben werden, wenn sie....

- Stoffe oder Zubereitungen aus diesen Stoffen enthalten, deren Wirkung und/oder Nebenwirkungen unbedingt noch genauer erforscht werden müssen...

Seit etwa 30 Jahren gibt es im
Topika(zulassungs)bereich
(daher) keine neuen Hilfsstoffe.

Dermaische Grundlagen stellen bereits ohne Zusatz eines Wirkstoffes wirkungsvolle differenziert anzuwendende Produkte dar.

Die Bedeutung der Hilfsstoffzusammensetzung, der Gesamtzubereitung jedes (neuen) Arzneimittels spiegelt sich in den aktuell gültigen Leitlinien wider, welche der Zulassung von Topika zugrunde gelegt werden.

In der Europäischen Union werden die rechtlichen Anforderungen der Arzneimittelzulassung und für klinische Prüfungen mit Arzneimitteln durch Verordnungen (für zentrale Verfahren) und durch in nationales Recht umzusetzende Richtlinien vorgegeben.

Fachlich-inhaltlich werden die Anforderungen (z.B. medizinische oder pharmazeutische Kriterien betreffend) durch „Guidelines“ (Leitlinien) vorgegeben.

1. Gemäß der Richtlinie 2001/83/EG einerseits, die auf nationale Zulassungsverfahren (rein nationale, DC- und MR-Verfahren) bezogen ist und in Deutschland mit der 14. AMG-Novelle in deutsches Recht umgesetzt wurde,
2. der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (ehemals [EWG] 2309/93) andererseits, die für zentrale Zulassungsverfahren gilt, wird ein Zulassungsantrag abgelehnt, wenn die Qualität, Sicherheit/Unbedenklichkeit, Wirksamkeit des zur Zulassung angemeldeten Arzneimittels nicht ausreichend begründet werden konnte.

Was eine Verordnung, was eine Richtlinie i. S. d. europäischen Vorschriften ist, bestimmt Art. 249 EG-Vertrag, der insofern wörtlich lautet:

Die Verordnung hat allgemeine Geltung. Sie ist in allen ihren Teilen verbindlich und gilt unmittelbar in jedem Mitgliedstaat.

Die Richtlinie ist für jeden Mitgliedstaat, an den sie gerichtet wird, hinsichtlich des zu erreichenden Ziels verbindlich, überlässt jedoch den nationalen Stellen die Wahl der Form und der Mittel.

(D.h. eine VO gilt unmittelbar und muss nicht mehr in nationales Recht umgesetzt werden. Eine RiLi hingegen muss in nationales Recht des Mitgliedstaates umgesetzt werden.)

Annex 1 der Richtlinie des Rates (2001/83/EG) besagt, dass klinische Studien mit Arzneimitteln grundsätzlich kontrolliert, randomisiert, gegen Placebo versus eines anerkannten, d. h. zugelassenen Arzneimittels (Komparator) durchgeführt werden sollten –

- Abweichungen von diesem Konzept sollten begründet werden.

Besonderheiten der externen Dermotherapie

- Für die finale Beurteilung des Nutzen/Risiko Potentials ist nicht nur die aktive Substanz (Wirkstoff), sondern die gesamte galenische Zubereitung zu berücksichtigen, da
- das Ausmaß der Wirkstoffpenetration durch Änderungen von nicht aktiven Substanzen resp. Hilfsstoffen beeinflusst werden kann.

Besonderheiten der externen Dermotherapie

- Das Vehikel selbst kann - unabhängig vom Wirkstoff - die zugrunde liegende zu behandelnde Dermatose (abhängig von deren Akuitätsstadium) beeinflussen.
- Zusätzliche Beurteilung eines (photo)toxischen und/oder (photo)allergischen Potentials

Besonderheiten der externen Dermotherapie

- Keine Bioäquivalenzstudien möglich
- Im Falle einer Anwendung bei Kindern ist insbesondere das abweichende perkutane Resorptionsausmaß bedingt durch unterschiedliche Körperoberfläche/Körpergewichtquotienten zu berücksichtigen.

„Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents“ (CPMP/EWP/239/95):

Dermatika, nasale und inhalative Produkte wie Puder und Aerosole zur Inhalation, Augen- und Nasentropfen, lokal wirkende oral, vaginal, rektal applizierte Arzneimittel

“Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents“ (CPMP/EWP/239/95):

Eine Änderung der Formulierung oder Darreichungsform könnte die Wirksamkeit und/oder Sicherheit des Produktes beeinflussen, da durch eine Änderung der physikochemischen Eigenschaften resp. der nicht-aktiven Substanzen das Ausmaß der Penetration der aktiven Substanz resp. des Wirkstoffs beeinflusst werden kann.

“Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents“ (CPMP/EWP/239/95):

- Das Vehikel selbst kann den Verlauf der Dermatose beeinflussen.
- Die Dermatose kann Einfluss auf die Penetrationskinetik nehmen.
- Bioäquivalenz ist nicht anwendbar zum Beleg therapeutischer Äquivalenz, da Plasmaspiegel nicht relevant sind zum Nachweis lokaler Wirksamkeit (obwohl möglicherweise bedeutsam zur Sicherheitsbeurteilung).

„Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents“ (CPMP/EWP/239/95):

Grundsätzlich kann die Sicherheit und Verträglichkeit angenommen werden durch Kenntnis der aktiven Substanz und der Hilfsstoffe.

Zusätzliche klinische Studien mit der gesamten zur Disposition stehenden galenischen Zubereitung, also des Fertigarzneimittels können jedoch notwendig werden.

In der Regel werden eben solche klinischen Prüfungen gefordert, um der Gesamtzubereitung des zur Zulassung angemeldeten Externums gerecht zu werden.

Begründung: Wirksamkeit vs. Wirkung

Es ist zu unterscheiden zwischen der Wirkung einer Substanz und Wirksamkeit derselben; letztere ist abhängig von der komplexen Interaktion zwischen Wirkstoff, Hilfsstoffen/Vehikel und Erfolgsorgan.

Begründung:

Wirksamkeit vs. Wirkung

- Die Wirksamkeit ist nicht allein abhängig vom arzneilich wirksamen Bestandteil und dessen Konzentration, sondern auch von der Zusammensetzung und den biopharmazeutischen Eigenschaften des Vehikels, d. h. der Hilfsstoffe
- Entscheidend ist das Zusammenspiel aller Komponenten im Einzelnen. Jede Veränderung von Art, Menge oder Qualität der Bestandteile der Grundlage sowie des Herstellungsprozesses kann die Freisetzung, Verstoffwechslung und Penetration des Wirkstoffs beeinflussen und damit letztlich für die Wirksamkeit des zu beurteilenden Präparates maßgeblich sein.

Begründung:

Wirksamkeit vs. Wirkung

- Bei Abweichungen in diesen Punkten können sich die in die Haut aufgenommenen Wirkstoffmengen erheblich unterscheiden.
- Selbst zwischen Arzneimitteln mit gleicher Wirkstoffkonzentration und gleicher Zusammensetzung der nicht arzneilich wirksamen Bestandteile können Unterschiede in einem Ausmaß wie zwischen wirkstoff- und grundlagenidentischen Präparaten mit abgestuftem Wirkstoffgehalt vorhanden sein.

Begründung: Wirksamkeit vs. Wirkung

- Das Trägersystem wird in seiner Bedeutung oft unterschätzt. Wirkstoff und Grundlage machen aus dem Wirkstoff nämlich erst ein wirksames Dermatikum.
- Unter Würdigung der Besonderheiten der speziellen Darreichungsform kann daher eine therapeutische Äquivalenz (bei fehlender weiterer [klinischer] Prüfung) nicht ohne weiteres abgeleitet werden.

Abzuleitende Forderung:

Neu zuzulassende Arzneimittel sollten auch bei gleichem Wirkstoffgehalt über einen „individuellen“ klinischen Wirksamkeitsnachweis charakterisiert werden.
(Bei abweichender galenischer Gesamtzubereitung - wenn auch nur der Hilfsstoffe - handelt es sich um ein neu zu bewertendes Arzneimittel, dessen Wirksamkeit und Verträglichkeit resp. Unbedenklichkeit anhand kontrollierter klinischer Prüfungen zu belegen sind).

Beispiel divergierender kutaner Diffusion bei gleicher Wirkstoffkonzentration und gleicher (qualitativ) Hilfsstoffzusammensetzung:

Dermatop® Creme, Salbe, Fettsalbe

VS.

“Generikum” Prednitop® Creme, Salbe, Fettsalbe

„Ledigliche“ Diskrepanz in der quantitativen Zusammensetzung der Hilfsstoffe

S. Lombardi Borgia, P. Schlupp, W. Mehnert, M. Schäfer-Korting, In vitro skin absorption and drug release - A comparison of six commercial prednicarbate preparations for topical use, Eur. J. Pharm. Biopharm. 68 (2008) 380-389.

Untersuchung des „Absorptionsverhaltens“ in einem Modell mit rekonstruierter humaner Epidermis

Schnellere und höhere „Absorption“ von Prednicarbat (Wirkstoff) aus Dermatop® Salbe, Fettsalbe als in den korrespondierenden Grundlagen des “Generikums” Prednitop®

Irrtümer, die Aufgaben des BfArM betreffend
Auch Fachkreise:

Solitärstatus von Dermatika/Rabattverträge/Erstattungsfähigkeit

- Mit Einführung der Rabattverträge ist die Frage des Solitärstatus wieder Gegenstand der aktuellen Diskussion.
- Diesbezügliche Beurteilung nicht im Zuständigkeitsbereich des BfArM (keine gesetzliche Aufgabe)

Irrtümer, die Aufgaben des BfArM betreffend
Auch Patienten/ Bevölkerung:

Klassische Anfrage:

Wie würden Sie behandeln?

Was hilft besser? Welche weiteren Alternativen gibt es?

Welchen Arzt empfehlen Sie?

- Diesbezügliche Beurteilung nicht im Zuständigkeitsbereich des BfArM (keine gesetzliche Aufgabe)