

Expose zur Erstellung einer Dissertationsarbeit mit dem Thema

Notwendigkeit klinischer Prüfungen bei Modifikationen am Sprühsystem zugelassener Druckgas-Dosierinhalatoren

vorgelegt von Kris Pelzer

13.05.2005

1. Einleitung

Druckgas-Dosierinhalatoren bzw. pMDIs (pressurised metered-dose inhalers) sind gemäß dem Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.) gleichzeitig Primärpackmittel und Applikationshilfe für flüssige Zubereitungen zur Inhalation. Sie sind mit einem Dosierventil, dem Sprühsystem, verschlossen und werden mit geeigneten Treibgasen oder Mischungen von verflüssigten Treibgasen, die auch als Lösungsmittel dienen können, unter Druck gehalten [4].

Aus pharmazeutischer Sicht ist die Differenzierung zwischen dem pMDI und der enthaltenen Zubereitung sinnvoll und logisch. Aus regulatorischer Sicht jedoch verschmelzen diese beiden Komponenten mit dem verwendeten Treibmittel zu einer Einheit, dem Arzneimittel, charakterisiert durch spezifische Qualitäts-, Wirksamkeits- und Sicherheitsmerkmale. Folglich ist in regulatorischen Guidelines auch die Bezeichnung Dosierinhalator als Synonym für die entsprechenden Arzneimittel zu finden [z.B. 11].

In dem vorliegenden Expose werden die Begriffe Druckgas-Dosierinhalator und pMDI im Sinne der regulatorischen Auslegung verwendet. Die Applikationseinheit (bestehend aus Ventil und Mundstück) wird nachfolgend als Sprühsystem bezeichnet.

pMDIs werden vor allem dann eingesetzt, wenn eine lokale Wirkung in den Atemwegen angestrebt wird. Ihr Vorteil besteht in der lokal begrenzten und sofortigen Verfügbarkeit des Wirkstoffes direkt am Zielort. Da der Wirkstoff nicht den „Umweg“ über eine systemische Verteilung geht, wird bereits bei gering dosierter Anwendung eine therapeutisch wirksame Konzentration im Zielgewebe erreicht. [1]

2. Ziel der geplanten Dissertationsarbeit

Sowohl wirksamkeits- als auch sicherheitsrelevante Parameter von Druckgas-Dosierinhalatoren werden durch das verwendete Sprühsystem bestimmt.

Werden Änderungen am Sprühsystem bereits zugelassener pMDIs vorgenommen, hat der Zulassungsinhaber nachzuweisen, dass die Wirksamkeit des Arzneimittels weiterhin gegeben ist und dass sich das Sicherheitsprofil nicht verschlechtert. Das bedeutet, er hat den „Nachweis der therapeutischen Äquivalenz“ zu erbringen.

Die geplante Dissertationsarbeit beschäftigt sich mit der Frage, in wieweit klinische Studien zum Nachweis der therapeutischen Äquivalenz unumgänglich sind.

In diesem Zusammenhang wird nach Surrogaten gesucht, die an Stelle von klinischen Studien geeignet sind, die therapeutische Äquivalenz nachzuweisen.

3. Grundlagen und Hintergründe

3.1. Aus der Geschichte der pMDIs

Der Grundstein für die heutige Form der pMDIs wurde in den 30 er und 40 er Jahren mit der Erfindung der FCKWs gelegt. Diese äußerst vielseitig einsetzbaren Substanzen erwiesen sich als ideale Treibmittel für flüssige Wirkstoffzubereitungen.

Im März 1956 ließ die FDA den weltweit ersten Druckgas-Dosierinhalator, den FCKW-haltigen Medihaler-EpiTM der Firma Riker, zu [1] und schrieb damit das erste Kapitel in der Erfolgsgeschichte der pMDIs.

In den Folgejahren etablierten sich die pMDIs auf dem Arzneimittelmarkt und erlangten zunehmend an Bedeutung. Die 1974 durch M. J. Molina und F. S. Rowland entdeckte ozonschädigende Wirkung erforderte jedoch ein grundsätzliches Umdenken bezüglich des exzessiven Einsatzes der FCKW.

Mit dem 1987 verabschiedeten Montrealer Protokoll [8], das im Rahmen seiner Folgekonferenzen zunehmend verschärft wurde, beschlossen die Vertragsstaaten den schrittweisen Ausstieg aus der Produktion und der Verwendung der sogenannten „geregelten (d. h. ozonschädigenden) Stoffe“.

Obwohl Arzneimittel zunächst von diesen Maßnahmen ausgenommen wurden, schloss sich die pharmazeutische Industrie den allgemeinen Bestrebungen an und fokussierte ihre Forschungsarbeit auf die Entwicklung umweltfreundlicher Alternativen für FCKW-haltige pMDIs.

Bereits in den 90er Jahren zeichnete sich ab, dass die Patientenversorgung über die neuen umweltfreundlichen Alternativen (z.B. HFA-basierte pMDIs, Pulverinhalatoren) gesichert werden konnte. Somit verabschiedete die Europäische Kommission, ein Programm zum schrittweisen Verzicht auf FCKW-haltige pMDIs [2].

In Deutschland gilt seit 1991 die FCKW-Halon-Verbotsverordnung, die analog zu den internationalen Vereinbarungen Ausnahmegenehmigungen für Arzneimittel vorsieht [5]. Da es jedoch inzwischen für viele Wirkstoffe umweltfreundlichere Alternativlösungen gibt, sind kaum noch Ausnahmegenehmigungen erforderlich [6].

Heute sind die pMDIs in Europa weitestgehend unabhängig von FCKWs und haben trotz der erforderlichen Umstellung auf alternative Treibgase ihre Marktposition behaupten können.

3.2. Bedeutung des Sprühsystems als pMDI-Komponente

Das Sprühsystem eines Druckgas-Dosierinhalators beeinflusst sowohl seine Wirksamkeit als auch sein Sicherheitsprofil maßgeblich.

Nachfolgend werden die verschiedenen wirksamkeits- und sicherheitsrelevanten Parameter von pMDIs dargestellt.

Klinische Wirksamkeit

Entscheidend für die Wirksamkeit eines pMDI ist die am Zielort deponierte Wirkstoffmenge. Diese wiederum wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. (siehe Abbildung 1)

Lungenfunktion und Morphologie der Atemwege sind fixe **Patientenparameter** und somit als gegeben hinzunehmen. Darüber hinaus wird eine ausreichende Schulung des Patienten vorausgesetzt, da die korrekte Bedienung des pMDI eine Grundvoraussetzung für die Funktionstüchtigkeit des Sprühsystems ist.

Die **galenische Entwicklung** ist für die Gruppe von pMDIs, die Gegenstand der geplanten Dissertationsarbeit sind, bereits abgeschlossen und daher als gegeben hinzunehmen.

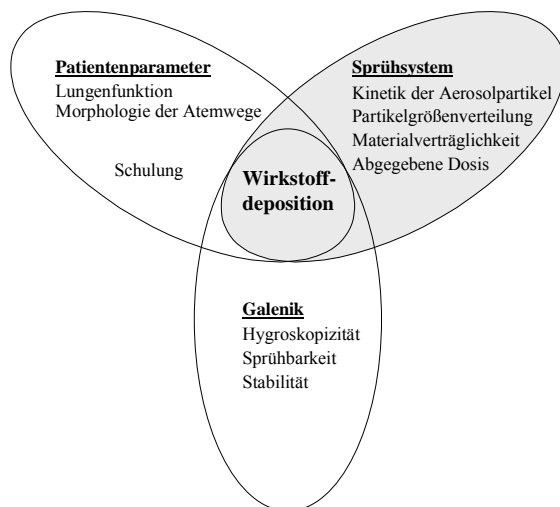


Abb.1: Einflussfaktoren auf die am Zielort deponierte Wirkstoffmenge

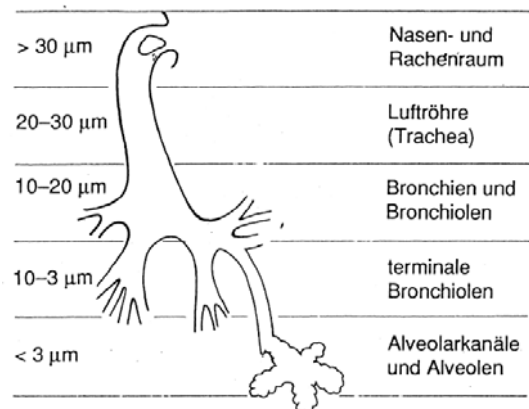


Abb. 2: Eindringtiefe inhalierter Teilchen in Abhängigkeit von ihrer Größe [3]

Im Folgenden wird der Einfluss des **Sprühsystems** auf die Wirksamkeit des pMDIs näher erläutert.

Die Verteilung des Wirkstoffes in den Atemwegen wird in besonderem Maße von der *Partikelgrößenverteilung* des inhalierten Aerosols bestimmt. Abbildung 2 zeigt in vereinfachter Darstellung den Zusammenhang zwischen Teilchengröße und Eindringtiefe. Ist die Partikelgrößenverteilung unpassend, wird der Wirkstoff nicht am gewünschten Zielort deponiert, sondern an anderer Stelle in den Atemwegen.

Die Eindringtiefe der abgegebenen Teilchen wird darüber hinaus von ihrer *Kinetik* beeinflusst. Zu hohe Geschwindigkeiten können beispielsweise bewirken, dass die Partikel im Rachenraum abprallen und wieder ausgeatmet werden.

Die beiden Parameter „*Materialverträglichkeit*“ und „*abgegebene Dosis*“ beeinflussen direkt die applizierte Wirkstoffdosis. Bei jedem pMDI bleibt ein Teil der versprühten Zubereitung im Sprühsystem hängen. Dieser steht dann nicht mehr für die Inhalation zur Verfügung. Darüber hinaus können inkompatible Primärpackmittel-Materialien durch Abbau oder Absorption des Wirkstoffes zu einer Reduzierung der applizierten Wirkstoffkonzentration führen.

Sicherheit

Wie bei allen Arzneimittel wird das Sicherheitsprofil von pMDIs durch das therapeutische Fenster des Wirkstoffes und die Nebenwirkungsprofile der einzelnen Rezepturbestandteile charakterisiert.

Des Weiteren ist, ebenso wie bei Arzneimitteln generell, das allumfassende Verunreinigungsprofil zu berücksichtigen. Dieses ist gekennzeichnet durch:

- Wechselwirkungen der einzelnen Rezepturbestandteile untereinander
- Abbauprodukte der einzelnen Rezepturbestandteile
- *Migration von toxischen Substanzen in die Zubereitung auf Grund von Wechselwirkungen der Formulierung mit den Primärpackmittelkomponenten*

Darüber hinaus gilt für pMDIs als lokal wirkende Arzneimittel, dass systemische Wirkungen als Nebenwirkungen betrachtet werden [7]. Die systemische Verfügbarkeit des Wirkstoffes steht in direktem Zusammenhang mit der Wirkstoffdeposition.

Die Einflussparameter auf diese Kenngröße und die Bedeutung des Sprühsystems werden im Abschnitt „klinische Wirksamkeit“ mit Sicht auf die erwünschten Arzneimittelwirkungen erläutert. Im Hinblick auf die Gefahr von unerwünschten Arzneimittelwirkungen stellt sich der Zusammenhang folgendermaßen dar:

Je größer der Anteil an feinen Partikeln ist, desto größer ist Gefahr der pulmonalen Resorption und der damit verbundenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Ist dagegen der Anteil an größeren Partikeln erhöht, die geschluckt werden können, steigt die Gefahr der Resorption im Gastrointestinaltrakt und der damit verbundenen Nebenwirkungen. [11]

3.3. Rechtslage

Gemäß den Verordnungen (EG) Nr. 1084/2003 und 1085/2003 werden Modifikationen an der Applikationseinheit (im Fall der pMDIs: des Sprühsystems) als Type II Variations eingestuft. [9, 10]

Als lokal wirkende Arzneimittel unterliegen pMDIs zudem der „Note for Guidance (NfG) CPMP/EWP/239/95 on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents“ [7]. Gemäß dieser NfG ist bei Type II Variations die therapeutische Äquivalenz nachzuweisen. Dazu sind grundsätzlich klinische Studien erforderlich. Es dürfen jedoch auch andere Modelle verwendet werden, wenn ihre Eignung ausreichend belegt wird.

Darüber hinaus sind viele weitere regulatorische NfG ebenfalls direkt oder indirekt auf pMDIs anzuwenden.

4. Material und Methoden

4.1. Vorüberlegung

Die therapeutische Äquivalenz zweier pMDIs, charakterisiert durch ihre Wirksamkeit und Sicherheit, wird bestimmt durch patientenspezifische Parameter, durch die Galenik der Zubereitung und durch die Primärpackmittel einschließlich Sprühsystem (siehe Punkt 3.2):

$$\text{Therapeutische Äquivalenz} = \text{Wirksamkeit und Sicherheit} = f \left(\begin{array}{l} \text{Patientenparameter, Galenik,} \\ \text{Primärpackmittel inkl. Sprühsystem} \end{array} \right)$$

Die geplante Dissertationsarbeit geht davon aus, dass ausschließlich das Sprühsystem verändert wird und weder die Rezeptur des Arzneimittels noch die anderen Bestandteile des Primärpackmittels. Folglich kann der Einfluss dieser Parameter vernachlässigt werden:

$$\text{Therapeutische Äquivalenz} = f(\text{Patientenparameter, Sprühsystem})$$

Patientendaten sind für pivotale Studien zum Nachweis der Wirksamkeit eines Arzneimittels unerlässlich. Bei der Erteilung von Zulassungen für pMDIs muss jedoch vorausgesetzt

werden, dass später in der zugelassenen Anwendung die Patienten ausreichend geschult sind, um die korrekte Handhabung und damit die Wirksamkeit des pMDI zu gewährleisten.

Änderungen am Sprühsystem haben keine Auswirkungen auf die Kennzahlen des Patientenkollektivs. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die Parameter „Lungenfunktion“ und „Morphologie der Atemwege“ unverändert bleiben. Allerdings kann sich bei einer Modifikation des Sprühsystems die Bedienbarkeit so grundlegend ändern, dass es erforderlich ist, den Patienten in den Nachweis der therapeutischen Äquivalenz einzubeziehen:

$$\text{Therapeutische Äquivalenz} = f(\text{Bedienbarkeit, Sprühsystem})$$

Hat die Modifikation des Sprühsystems hingegen keine Auswirkungen auf die Bedienbarkeit des pMDI, ist die therapeutische Äquivalenz lediglich abhängig vom Sprühsystem:

$$\text{Therapeutische Äquivalenz} = f(\text{Sprühsystem})$$

In diesem Fall wird die therapeutische Äquivalenz (Wirksamkeit und Sicherheit) ausschließlich durch die vom Sprühsystem beeinflussbaren Parametern bestimmt (siehe 3.2. Abb. 1).

4.2. Lösungsansatz

Zunächst werden zwei getrennte Themenkomplexe bearbeitet:

Marktanalyse

Im Rahmen der Marktanalyse soll geklärt werden, welche Art Änderungen mit welchem Ziel tatsächlich am Sprühsystem vorgenommen werden, in welchem Umfang und mit welcher Häufigkeit und.

Dazu wird die aktuelle Situation der Druckgas-Dosierinhalatoren auf dem Europäischen Markt untersucht.

Gesetzliche Anforderungen

Demgegenüber gestellt wird eine Analyse der derzeit gültigen gesetzlichen Forderungen unter Berücksichtigung der geschichtlichen Hintergründe.

Im Rahmen der Auswertung werden die gewonnenen Erkenntnisse zusammengeführt. Angestrebtes Resultat ist ein Entscheidungsbaum (ähnlich dem Anhang 3 der Impurity-Guideline CMPM/ICH/2738/99 [12]).

4.3. Durchführung

Fragebögen und statistische Auswertung zur Durchführung der Marktanalyse

Es wird ein Fragebogen für Inhaber von Zulassungen für pMDIs auf dem Europäischen Markt entwickelt. Die Auswertung erfolgt mit Hilfe der deskriptiven Statistik. Anhand der so gewonnenen Daten sollen die folgenden Fragen geklärt werden:

- Welche Art Änderungen werden an Sprühsystemen von pMDIs vorgenommen?
- Wie ist die Bedeutung der einzelnen Arten (Abschätzung anhand der Häufigkeit)?

- Welche pharmazeutischen, präklinischen und klinischen Daten wurden im Rahmen der Änderung erhoben?

Anmerkung: Auf der Basis von Fragebögen sind nur Stichprobenanalysen möglich. Daher wird ergänzend dazu eine Recherche in den Datenbanken der Zulassungsbehörden (soweit vorhanden und soweit zugänglich) in Betracht gezogen.

Internet- und Literaturrecherche zur Klärung der gesetzliche Anforderungen

Ausgehend von der Geschichte der pMDIs werden die Hintergründe für die Forderung nach klinischen Studien beim Wechsel des Sprühsystems näher betrachtet. Die NfG CPMP/EWP/239/95 besteht bereits seit 1995 in unveränderter Form. In der Zwischenzeit wurde im Zuge des wissenschaftlich-technischen Fortschritts eine Vielzahl von NfG's verabschiedet, die ebenfalls auf pMDIs Anwendung finden. In diesen Guidelines werden auch Aspekte behandelt, die für die Änderung von Sprühsystemen relevant sind.

Die Guidelines sowie weiterführende Literatur werden im Hinblick auf die folgenden Fragen recherchiert:

- Unter welchen Voraussetzungen sind klinische Prüfungen zum Nachweis der therapeutischen Äquivalenz unverzichtbar?
- Unter welchen Voraussetzungen sind welche Surrogate zulässig?
- Welcher Prüfumfang ist erforderlich, um eine therapeutische Äquivalenz nachzuweisen?

Die Recherche wird zunächst auf Europa beschränkt. Ein Blick auf die Vorgehensweise der FDA kann jedoch hilfreich bei der Auswertung sein. Die Auswertung erfolgt bibliometrisch.

4.4. Diskussion der Ergebnisse

Die im Rahmen der Auswertung die gewonnenen Erkenntnisse werden unter den folgenden Gesichtspunkten diskutiert:

- Für welche Änderungen ist unter welchen Voraussetzungen eine klinische Wirksamkeitsstudie unumgänglich? Wie umfangreich sollte sie sein?
- Für welche Änderungen sind unter welchen Voraussetzungen Depositions- und Kinetikstudien als Surrogat ausreichend? Wie umfangreich sollten sie sein?
- Für welche Änderungen sind unter welchen Voraussetzungen die Prüfungen des pharmazeutischen Dossiers und in-vitro-Tests als Surrogat ausreichend? Welche Prüfungen sind erforderlich?

Es wird angestrebt, die Ergebnisse in Form eines Entscheidungsbaumes darzustellen, der in der Lage ist, sowohl pharmazeutischen Unternehmen als auch Zulassungsbehörden die Bearbeitung von Änderungsanzeigen bezüglich der Modifikation am Sprühsystem zugelassener pMDIs zu erleichtern.

5. Referenzen

1. Placke, M.E. et al. 2002; Encyclopedia of Pharmaceutical Technology; S. 1545-1572; <http://www.dekker.com>
2. Communication from the Commission to the Council and the European Parliament: Strategy for the phaseout of CFCs in metered-dose inhalers; 98/C 355/02; COM (1998) 603 final; 20.11.1998
3. Ross, G. 1991; Aerosole und Pumpenaerosole in: Sucker, H. et al. 1991; Pharmazeutische Technologie; S. 673-684; Georg Thieme Verlag
4. Preparations for Inhalation - Inhalanda; Ph. Eur. 04/2005:0671; S. 2843
5. Verordnung zum Verbot von bestimmten die Ozonschicht abbauenden Halogenkohlenwasserstoffen (FCKW-Halon-Verbotsverordnung) vom 6. Mai 1991 (BGBl I S.1090) zuletzt geändert am 29. Oktober 2001, BGBl I S. 2785
6. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung sowie Verlängerung der Zulassung von Arzneimitteln – Ausnahmen vom Verbot bestimmter die Ozonschicht abbauender Halogenkohlenwasserstoffen nach der FCKW-Halon-Verbotsverordnung vom 19. Oktober 2004
7. CPMP/EWP/239/95 final; Note for Guidance on the Clinical Requirements for Locally Applied Locally Acting Products Containing Known Constituents; 1995
8. Montrealer Protokoll über Stoffe, die zu einem Abbau der Ozonschicht führen vom 16. September 1987
9. Verordnung (EG) Nr. 1085/2003 der Kommission vom 3. Juni 2003 über die Prüfung von Änderungen einer Zulassung für Human- und Tierarzneimittel gemäß der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates
10. Verordnung (EG) Nr. 1084/2003 der Kommission vom 3. Juni 2003 über die Prüfung von Änderungen einer Zulassung für Human- und Tierarzneimittel, die von einer zuständigen Behörde eines Mitgliedsstaats erteilt wurde
11. CPMP/EWP/4151/00; Points to Consider on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products (OIP); 2004
12. CPMP/ICH/2738/99; Note for Guidance on Impurities in New Drug Products (Revision); 2003

6. Abkürzungen

| | |
|----------|----------------------------------|
| pMDI | pressurised Metered Dose Inhaler |
| Ph. Eur. | European Pharmacopoeia |
| NfG | Note for Guidance |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FCKW | Fluorkohlenwasserstoffe |
| HFA | Hydrofluoralkane |