

# Technische Verbesserungen zugelassener Inhalationsprodukte – wie wird die Zulassungsbehörde reagieren?

Kris Pelzer und Professor Dr. Harald G. Schweim, Bonn

Inhalationsprodukte sollten im Interesse der Patienten auf dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik gehalten werden.<sup>1</sup> Dabei gibt es zum Schutz der Patienten eine Vielzahl von Regularien, die der Zulassungsinhaber bei Neuerungen bereits zugelassener Produkte zu berücksichtigen hat. Die rechtlichen Vorgaben sind jedoch nicht immer eindeutig. Daher wird nachfolgend versucht, die für den speziellen Fall der Änderung der Applikationseinheit eines zugelassenen Inhalationsproduktes in der EU geltenden Regularien<sup>2</sup> zu systematisieren und strategische Lösungsansätze für mögliche Szenarien aufzuzeigen.

## I. Einleitung

Zubereitungen zur Inhalation sind gemäß der Monografie „Zubereitungen zu Inhalation – Inhalanda“ des Europäischen Arzneibuches (Ph. Eur.) definiert als „flüssige oder feste Darreichungsformen, die als Dampf oder Aerosol angewendet werden, um in der Lunge eine lokale oder systemische Wirkung zu erzielen. ...“

Mit Ausnahme der Produkte zur Zerstäubung, welche mittels separat erhältlichen Verneblern inhaliert werden, besitzen Inhalationsprodukte eine Applikationseinheit, die die inhalative Anwendung ermöglicht.<sup>3</sup>

Material und Konstruktion einer Applikationseinheit bestimmen signifikant die für die Inhalation zur Verfügung stehende Partikelgröße und Wirkstoffmenge. Die Auswahl, ebenso wie die Erneuerung einer geeigneten bzw. verbesserten Applikationseinheit ist daher von großer Bedeutung für das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil jedes Inhalationsproduktes.

## II. Genehmigungsverfahren für Änderungen

Unsere Beispiele sind Human-Inhalationsprodukte, die im Zuge eines zentralisierten Verfahrens (CP), eines dezentralisierten Verfahrens (DCP) oder eines Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung (MRP) in der Europäischen Gemeinschaft zugelassen wurden. Änderungen dieser Arz-

neimittel sind immer dann (und nur dann) der zuständigen Behörde anzuzeigen, wenn sie mit Änderungen der bereits zugelassenen Dokumentation einhergehen.<sup>4</sup>

Keine Änderungsanzeige ist folglich erforderlich, wenn die Zulassungsdokumentation bereits sehr umfangreiche Informationen über Gestaltungsspielräume (Design Space) enthält und die darin festgelegten Grenzen nicht überschritten werden.<sup>5</sup> Hierbei liegt es im Ermessen des Zulassungsinhabers und der Akzeptanz bei der Zulassung, wie groß der Design Space ist, in dem er sich bewegen kann.

Die Änderungsmeldung erfolgt abhängig von der Art der geplanten Änderung entweder über ein Mitteilungsverfahren für geringfügige Änderungen (Typ IA, IB, gemäß Anhang I der Variations-Verordnungen (EG) Nr. 1085/2003 und (EG) Nr. 1084/2003), ein Genehmigungsverfahren für größere Änderungen (Typ II) oder ein Neuzulassungsverfahren gemäß Anhang II der Variations-Verordnungen.

## III. Meldung von Änderungen am Device

### 1. Typ I-Änderung

Applikationseinheiten gehören zum Primärpackmittel. Folglich sind prinzipiell die Ziffern 28, 29 und 36 des Anhangs I der Variations-Verordnungen anwendbar. Diese stufen Änderungen des Primärpackmittels unter definierten Voraussetzungen als geringfügige Änderungen des Typs IA oder IB ein. Die im Rahmen einer derartigen Änderungsanzeige zu aktualisierenden Teile des Zulassungsdossiers werden durch die „Guideline on Dossier Requirements for Type IA and IB notifications“ spezifiziert.

### 2. Typ II-Änderung versus Neuzulassungsantrag

Änderungen an der Applikationseinheit, die nicht in Anhang I der Variations-Verordnungen gelistet sind, werden entweder als Änderung des Typs II eingestuft oder, wenn sie im Anhang II gelistet sind, als Zulassungserweiterung.

Der Fall, dass bei Änderungen an der Applikationseinheit ein Erweiterungsantrag gemäß Anhang II der Variations-Verordnungen zu stellen ist, tritt dann ein, wenn

- die neue Applikationseinheit zu einer geänderten Bioverfügbarkeit und/oder Pharmakokinetik führt oder

1 Art. 23 der Richtlinie 2001/83/EG in der konsolidierten Fassung.

2 Dieser Artikel erhebt nicht den Anspruch, sämtliche Facetten der Europäischen Rechtsprechung zusammenzufassen. Stattdessen werden aus regulatorischem Blickwinkel potenzielle Unsicherheitsfaktoren diskutiert.

3 EMEA/CPMP/QWP/49313/2005.

4 Art. 3 der Verordnung (EG) Nr. 1085/2003 und Art. 3 der Verordnung (EG) Nr. 1084/2003

5 EMEA/CHMP/167068/2004 – ICH Topic Q8.

- ein Wechsel von Eindosen- auf Mehrdosenbehältnisse bzw. v.v. erfolgt, weil dieser gemäß „Guideline on the categorisation of extension applications versus variation applications“ als Änderung der Darreichungsform definiert wird.

Im zweiten Fall ist die Einstufung als Erweiterungsantrag eindeutig. Die Beurteilung, ob durch die geänderte Applikationseinheit die Bioverfügbarkeit oder die Pharmakokinetik beeinflusst wird, ist dagegen nicht so einfach. Hier liegt es im Interesse des Zulassungsinhabers, ggf. weitere Unterlagen vorzulegen, die eine Einstufung als Typ II-Änderung rechtfertigen (siehe 3.3) und somit eine Neuzulassung zu vermeiden.

Darüber hinaus sind bei allen Änderungen des Typs II zusätzlich zur Aktualisierung der betroffenen Teile des Zulassungsdossiers Stabilitätsprüfungen gemäß der Leitlinie CPMP/QWP/576/96 Rev. 1<sup>6</sup> durchzuführen.

### 3. Typ II-Änderung

#### a) Unterschiedliche Maßstäbe für lokal und systemisch wirkende Inhalationsprodukte

Beschäftigt sich ein Zulassungsinhaber mit der Frage, wie er die zuständigen Behörden davon überzeugen kann, seine beabsichtigte Änderung an der Applikationseinheit als Typ II-Änderung einzustufen, muss er in den weiterführenden Empfehlungen und Leitlinien recherchieren:

- In der für alle Arzneimittel (einschließlich systemisch und lokal wirkender Inhalationsprodukte) geltenden CPMP/EWP/QWP/1401/98 „Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence“ vom Juli 2001
- und in der für lokal wirkende Arzneimittel (einschließlich lokal wirkender Inhalationsprodukte) geltenden CPMP/EWP/239/95 „Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents“ aus dem Jahr 1995.

Die Leitlinie zur Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz diskutiert im Punkt „5.3 Variations“ lediglich das Szenario, dass Rezepturänderungen oder Änderungen in der Herstellung Einfluss auf die Bioverfügbarkeit haben könnten:

*„If a product has been reformulated from the formulation initially approved or the manufacturing method has been modified by the manufacturer in ways that could be considered to impact the bioavailability, a bioequivalence study is required, unless otherwise justified.“*

Änderungen an der Applikationseinheit bei Inhalationsprodukten finden keine Erwähnung. Folglich liegt es für systemisch wirkende Inhalationsprodukte beim Zulassungsinhaber, wie er die zuständige Behörde davon überzeugt, dass Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik unverändert bleiben. Er kann beispielsweise versuchen, mittels

logischer Argumentationen oder mittels *in vitro*-Studien den Nachweis zu erbringen. Alternativ könnte er freiwillig eine Bioäquivalenzstudie durchführen, die neben einer unveränderten Bioverfügbarkeit/Pharmakokinetik gleichzeitig die therapeutische Äquivalenz belegt.

Für lokal wirkende Inhalationsprodukte gilt zusätzlich die CPMP/EWP/239/95. Auch diese gibt keine Auskunft über den Beleg einer unveränderten Bioverfügbarkeit/Pharmakokinetik. Stattdessen wird hier bei Typ II-Änderungen grundsätzlich der Nachweis einer therapeutischen Äquivalenz gefordert:

*„Also in case of a type II variation, therapeutic equivalence with the original product has to be ensured. Choice of studies and omission of data have to be justified in the expert reports. ... In order to demonstrate therapeutic equivalence clinical trials are in principle necessary, especially for locally applied dermatological preparations but other models may be used or developed. For this purpose, depending on the situation, human pharmacodynamic studies, local availability studies or where appropriate even animal or in vitro studies can be considered, provided that all studies used are adequately validated.“*

Dabei bleibt die Art und Weise des Nachweises der therapeutischen Äquivalenz ebenfalls dem Zulassungsinhaber überlassen:

*„(...) if possible pharmacodynamic studies or local availability studies; possibly in vitro studies (e.g. eye drops) or argumentation in case of minor differences. Otherwise clinical studies. Any safety issue has to be addressed appropriately.“*<sup>7</sup>

#### b) Widersprüche in der Forderung nach therapeutischer Äquivalenz

Bei genauerer Betrachtung stellt sich die Frage, woher die Forderung eines Nachweises der therapeutischen Äquivalenz bei lokal wirkenden Inhalationsprodukten kommt. Schließlich wird sie bei systemischen Inhalationsprodukten nicht gestellt.

Gemäß den überarbeitungsbedürftigen<sup>8</sup> „Points to Consider on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products“ (CPMP/EWP/4151/00) ist der Nachweis einer therapeutischen Äquivalenz erforderlich, wenn der Nachweis einer Bioäquivalenz nicht möglich ist:

*„When testing for the bioequivalence of inhaled anti-asthmatic drugs, such as new formulations, new inhalation devices or new propellants, special problems may arise that make conventional bioequivalence studies inappropriate. In these circumstances therapeutic equivalence must be shown.“*

Da bei systemisch wirkenden Inhalationsprodukten Bioäquivalenzstudien möglich sind, ist hierfür kein therapeutischer Äquivalenznachweis erforderlich. Allerdings

6 Note for guidance on stability for applications for variations to a marketing authorisation (CPMP/QWP/576/96 Rev.1, 1 December 2005, <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/qwp/057696en.pdf>)

7 CPMP/EWP/239/95 Summary Table; diese Tabelle führt die Änderungen an der Applikationseinheit von Inhalationsprodukten zwar unter dem separaten Punkt IIIc an, bezüglich der Anforderungen an die klinische Dokumentation verweist sie jedoch auf die Vorgaben für Änderungen in der Wirkstärke, also auf ein nicht vergleichbares Szenario.  
8 EMEA/CHMP/EWP/44238/2007.

werden für systemisch wirkende Inhalationsprodukte gar keine Bioäquivalenzstudien gefordert. Warum also bei lokal wirkenden Inhalationsprodukten?

Lässt sich die Forderung nach einem Nachweis der Bioäquivalenz und somit der therapeutischen Äquivalenz eventuell aus der Notwendigkeit des Nachweises einer unveränderten Bioverfügbarkeit/Pharmakokinetik ableiten?

Hypothese:

Unveränderte Bioverfügbarkeit bedeutet, dass das Inhalationsprodukt vor und nach der Änderung die gleiche Bioverfügbarkeit hat, also bioäquivalent sind.

*„A bioequivalence study is basically a comparative bio-availability study designed to establish equivalence between test and reference products.“*<sup>9</sup>

Die Bioäquivalenz dient dem Nachweis der therapeutischen Äquivalenz. Folglich kann, wenn keine Bioäquivalenzstudie durchführbar ist, eine Studie zum Nachweis der therapeutischen Äquivalenz vorgelegt werden.

Diese Herleitung klingt zunächst plausibel, steht aber im Widerspruch zu der Tatsache, dass bei systemisch wirkenden Inhalationsprodukten keine Bioäquivalenzstudien gefordert werden.

Darüber hinaus ergeben sich aus der Leitlinie CPMP/EWP/QWP/1401/98 weitere Widersprüche:

Bioäquivalenz bedeutet, dass sowohl die Bioverfügbarkeit als auch das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil der verglichenen Arzneimittel äquivalent sind.

*„Two medicinal products are bioequivalent if they are pharmacologically equivalent or pharmaceutical alternatives and if their bioavailabilities after administration in the same molar dose are similar to such degree that their effects, with respect to both efficacy and safety, will be essentially the same.“*

Für die Bioverfügbarkeit sind gemäß Definition Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil jedoch ohne Bedeutung.

*„Bioavailability means the rate and extent to which the active substance or active moiety is absorbed from a pharmaceutical form and becomes available at the site of action.“*

Folglich muss Bioäquivalenz mehr sein als zwei äquivalente Bioverfügbarkeiten.

Bei lokal wirkenden Inhalationsprodukten kann statt einer Bioverfügbarkeit die lokale Verfügbarkeit mittels spezifischer Messungen, die eine Quantifizierung des Wirkstoffes am Zielort ermöglichen, ermittelt werden:

*„Under these conditions the (local) availability may be assessed, where necessary by measurements quantitatively reflecting the presence of the active substance at the site of action using methods specially chosen for that combination*

*of active substance and localisation ( ...) pharmacodynamic or comparative clinical studies are in principle required. The lack of them should be justified (see specific Note for Guidance)“.*

Die therapeutische Äquivalenz dagegen betrachtet ausschließlich das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil der verglichenen Arzneimittel. Die Bioverfügbarkeit selbst spielt für die therapeutische Äquivalenz keine Rolle.

*„A medicinal product is therapeutically equivalent with another product if it contains the same active substance or therapeutic moiety and, clinically, shows the same efficacy and safety as that product, whose efficacy and safety has been established.“*

c) Das Dilemma bei Typ II-Änderungen lokal wirkender Inhalationsprodukte

Aus den Variations-Verordnungen ergibt sich grundsätzlich die Notwendigkeit des Nachweises einer unveränderten Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik. Darüber hinaus fordert die CPMP/EWP/239/95 bei lokal wirkenden Inhalationsprodukten den Nachweis einer therapeutischen Äquivalenz. Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik selbst spielen für die therapeutische Äquivalenz jedoch keine Rolle.

Daher ist der alleinige Nachweis der therapeutischen Äquivalenz nicht geeignet, um eine unveränderte Bioverfügbarkeit und/oder Pharmakokinetik nachzuweisen.

Die Forderung nach einer therapeutischen Äquivalenz wäre lediglich unter den folgenden Voraussetzungen plausibel:

- Das Kriterium aus Anhang II der Variations-Verordnungen zielt nicht primär auf Änderungen in der Bioverfügbarkeit/Pharmakokinetik sondern auf Änderungen im Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil.
- Die Variations-Verordnungen gelten nur für systemisch wirkende Arzneimittel, weil nur bei diesen ein unverändertes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil (therapeutische Äquivalenz) mittels Bioäquivalenz-Studien nachgewiesen werden kann.

Diese Voraussetzungen sind jedoch nicht gegeben. Erstens werden Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil mit keinem Wort im Anhang II erwähnt, zweitens gelten die Variations-Verordnungen für alle Arzneimittel (unabhängig vom Wirkort) und drittens müsste dann konsequenter Weise für systemisch wirkende Inhalationsprodukte bei Typ II-Änderungen grundsätzlich eine Bioäquivalenzstudie gefordert werden.

Was also soll der Zulassungsinhaber bei Typ II-Änderungen an lokal wirkenden Inhalationsprodukten einreichen: den Nachweis einer unveränderten Bioverfügbarkeit/Pharmakokinetik, den Nachweis der therapeutischen Äquivalenz oder beide? Zur weiteren Klärung wird nachfolgend die Leitlinie CPMP/EWP/239/95 diskutiert.

<sup>9</sup> CPMP/EWP/QWP/1401/98.

## d) Rechtliche Wertigkeit der CPMP/EWP/239/95

Die Leitlinie ist rechtlich nicht bindend. Der Unternehmer ist lediglich auf Basis der Richtlinie 2001/83/EG, Art. 23 verpflichtet, den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zu berücksichtigen.

„Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat nach Erteilung einer Genehmigung bezüglich der Herstellungs- und Überwachungsmethoden nach Artikel 8 Absatz 3 Buchstaben d) und h) den Stand von Wissenschaft und Technik zu berücksichtigen und gegebenenfalls die notwendigen Änderungen vorzunehmen, um die Herstellung und Überwachung des Arzneimittels gemäß den allgemein anerkannten wissenschaftlichen Methoden sicherzustellen.“

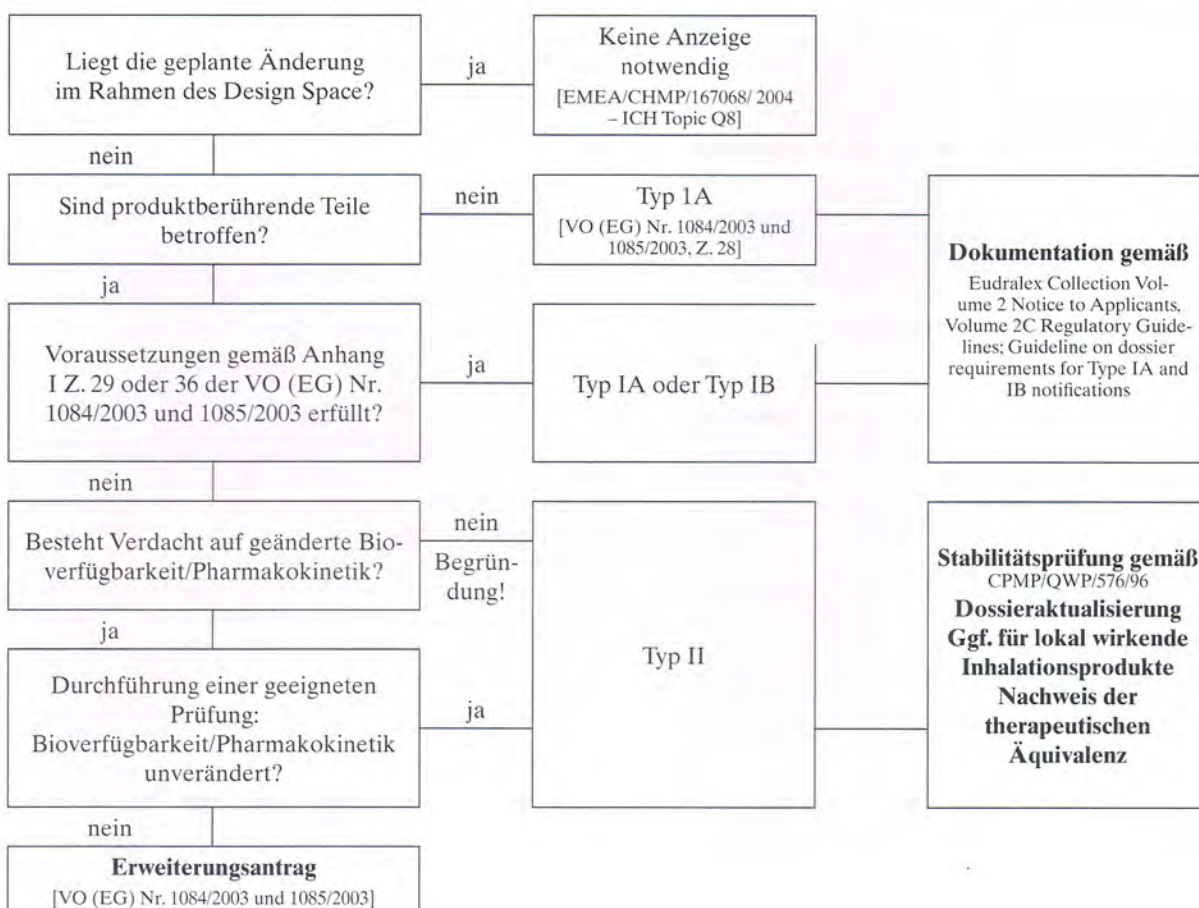
Somit stellt sich die Frage, inwieweit eine elf Jahre alte Leitlinie in der Lage ist, den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zu repräsentieren.

Zum Zeitpunkt der Verabschiedung der Leitlinie CPMP/EWP/239/95 galten die Variations-Verordnungen (EG) Nr. 541/95 und 542/95, die mittlerweile durch die Verordnungen 1084/2003 und 1085/2003 ersetzt wurden. Dementsprechend gab es zum damaligen Zeitpunkt andere Voraussetzungen unter denen eine Änderung vom Typ I möglich war.

Mit Einführung der derzeit gültigen Verordnungen wurden neue Möglichkeiten geschaffen, aber auch Einschränkungen vorgenommen. Zum Beispiel waren damals Änderungen der quantitativen Zusammensetzung noch nicht eindeutig als Typ I-Änderung deklariert.

Auch die Bedingungen, die für die aufgeführten Typ I-Änderungen erfüllt sein mussten, waren noch nicht so umfangreich wie heute. Zum Beispiel war es damals noch möglich, eine Primärpackmittelkomponente sowohl hinsichtlich ihrer qualitativen Zusammensetzung als auch hinsichtlich ihrer Form mittels Typ I-Verfahren zu ändern. Heute ist dafür ein Typ II-Verfahren erforderlich. Für derartige Änderungen dürfte die Leitlinie nicht relevant sein. Schließlich waren diese zum Zeitpunkt der Verabschiedung der Leitlinie gar keine „Typ II-Änderungen“.

Die Bedingungen, unter denen 1995 ein Erweiterungsantrag gestellt werden musste, stimmen in Bezug auf die Anwendbarkeit bei technischen Änderungen an der Applikationseinheit von Inhalationsprodukten weitgehend mit den derzeit aktuellen Bedingungen überein. Auch 1995 waren gemäß der gültigen Variations-Verordnungen allein Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik ausschlaggebend für die Einstufung als Änderung vom Typ II oder als Erweiterungsantrag. Die Forderung nach einem Nachweis der therapeutischen Äquivalenz ging also bereits damals über die Regelungen der Verordnungen hinaus.



Grafik: Entscheidungsbaum

2005 wurde die Leitlinie CPMP/EWP/239/95 vom CHMP auf die Liste der zu überarbeitenden Leitlinien gesetzt.<sup>10</sup> Daraus lässt sich herleiten, dass bereits zu diesem Zeitpunkt eine Überarbeitung für notwendig erachtet wurde. Dennoch tauchte die Leitlinie im folgenden Arbeitsplan nicht mehr auf.<sup>11</sup> Auch ein Entwurf für eine überarbeitete Fassung wurde bis heute nicht publiziert. Stattdessen wird die Leitlinie von der EMEA seit Kurzem unter der Rubrik „Dermatologicals“ geführt; in der Rubrik „Respiratory system“ ist sie nicht mehr zu finden.<sup>12</sup> Auch dies scheint ein Indiz für den gesunkenen Stellenwert dieser Leitlinie in Bezug auf Inhalationsprodukte zu sein. Folglich ist sie als Referenz für den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis eher von untergeordneter Bedeutung.

#### IV. Schlussfolgerung

Die Abgrenzung einer Änderung vom Typ II gegenüber einem Erweiterungsantrag basiert auf dem Nachweis einer unveränderten Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik.

Sowohl für lokal als auch für systemisch wirkende Inhalationsprodukte liegt es im Ermessen des Zulassungsinhabers, auf welche Weise er diesen Nachweis erbringt. Die Palette reicht von einfachen Stellungnahmen über *in vitro*-Tests bis hin zu klinischen Studien.<sup>13</sup>

Für lokal wirksame Inhalationsprodukte fordert die gültige (jedoch fachlich veraltete) Leitlinie CPMP/EWP/239/95 bei Typ-II-Änderungen zusätzlich den Nachweis der therapeutischen Äquivalenz.

Entsprechend gibt es die folgenden Optionen:

1. Der Zulassungsinhaber geht den Weg des geringsten Widerstandes und reicht eine Dokumentation zum Nachweis einer unveränderten Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik sowie zum Nachweis der therapeutischen Äquivalenz ein.
2. Die Daten, die im Rahmen des Nachweises einer unveränderten Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit erhoben wurden, sind nachvollziehbar ausreichend, um auch die therapeutische Äquivalenz zu belegen.
3. Der Zulassungsinhaber argumentiert gegenüber der zuständigen Behörde mit der Forderung der Variations-Verordnungen und dem Alter der Leitlinie und verzichtet auf den Nachweis der therapeutischen Äquivalenz.<sup>14</sup> Es wird spannend bleiben, ob die zuständige Behörde dieser Argumentation folgt.

Einen rechtssicheren Weg stellt nur die fachliche Überarbeitung der veralteten Leitlinie dar. Wenn man sich, wie im vorliegenden Fall, zu einer (überzogen?) hohen Regeldichte entschlossen hat, folgt zwingend die Verpflichtung, auch auf der Seite der Behörden, sich ständig an den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis anzupassen.

---

*Korrespondenzanschrift der Verfasser:*

Kris Pelzer  
Ladenburger Straße 78  
69469 Weinheim  
E-Mail: kris.pelzer@gmx.de

---

<sup>10</sup> EMEA/CHMP/EWP/30048/2005, CHMP Efficacy Working Party (EWP) Work programme 2005-2006, Jan. 2005.

<sup>11</sup> EMEA/CHMP/EWP/389454/2005, Work plan for the Efficacy Working Party 2006-2007, Nov. 2005.

<sup>12</sup> <http://www.emea.europa.eu/htms/huma/humanguidlines>

<sup>13</sup> Dabei darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass immer ein Neuzulassungsantrag zu stellen ist, wenn die durchgeführten Studien Änderungen in der Bioverfügbarkeit oder Pharmakokinetik aufdecken. In diesem Fall sind Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil erneut zu prüfen und zu bewerten.

---

<sup>14</sup> Den Nachweis einer unveränderten Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit hat der Zulassungsinhaber in jedem Fall zu erbringen.