Anforderungen an die Zulassung von topischen Dermatika in Deutschland, Europa und den USA

Grundsatzreferat anlässlich der 8. Jahrestagung der Gesellschaft für Dermopharmazie 2004

Jürgen Regenold
Dr. Regenold GmbH
International Regulatory Affairs
Badenweiler

©2004 | Dr Regenold GmbH

Zielsetzung dieses Grundsatzreferats…

- Welche Anforderungen sind zu erfüllen?
- Welche Unterschiede existieren im Anforderungsprofil?
- Wo sind die erforderlichen Informationen zu finden?
  - Aufbau der Regularien in der EU und in USA
  - Welche Behörden spielen eine bedeutende Rolle?

- Wie kann vorgegangen werden?
  - Strategische Überlegungen
  - praktisches Vorgehen

…Hilfe zur Selbsthilfe

©2004 | Dr Regenold GmbH

Definition und Besonderheit topischer Dermatika

- Lokale, dermale Applikation
- Keine oralen oder auf anderem Weg verabreichten Dermatika oder Topika
- Keine transdermalen therapeutischen Systeme
- Eigeneffekt von Grundlagen topischer Dermatika
- Qualitative und/oder quantitative Galenikänderungen
  - Penetrationseigenschaften
  - Wirksamkeit
  - Verträglichkeit

©2004 | Dr Regenold GmbH

Definition der Ausgangssituation

- NCE?
- Erstmalige dermale Anwendung?
- Wiederholte dermale Anwendung?
  - Modifizierte Galenik?
  - Indikationsänderung?
  - Generikum?
- Neuer Hilfstoff?

©2004 | Dr Regenold GmbH

DE – EU – USA

- Ist ein Unterschied zwischen einer rein deutschen und einer europäischen Entwicklungsstrategie noch möglich?
  - Anforderungen innerhalb der EU sind weitgehend harmonisiert
  - Das Interesse an bestimmten Indikationen und Therapien kann variieren

- Warum sind Gegebenheiten in den USA und FDA Anforderungen für topische Dermatika aus Europa von Bedeutung?
  - Volumen und Preisgefüge des US-Marktes für Arzneimittel
  - Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (FDA CDER) - Division of Dermatologic and Dental Drug Products Dr. Jonathan Wilkins, Rockville, Maryland
  - Qualität und Quantität* der US/FDA guidance documents

©2004 | Dr Regenold GmbH

Regulations, Directives, Decissions, Guidelines – Systematik in der EU

EU-Regulations (Verordnungen)

Adressat: Bürger

- direkt und bindend wirksam
- keine Umsetzung in nationales Recht erforderlich
- keine Modifikation möglich

z.B.:
2309/93 centralised procedure
540/95
PV centralised
541/95 + 542/95
Variations

EU-Directives (Richtlinien)

Adressat: Mitgliedsstaaten

- Umsetzung in bindende nationale Gesetzgebung bis zum jeweils vorgegebenen Termin erforderlich
- verbindlich hinsichtlich des Ziels
- geringfügige Modifikation möglich

z.B.:
65/65/EWG
Arzneispezialitäten

75/319/EWG
MRP und Arbitration

EU-Decisions (Entscheidungen)

Adressat: speziell benannt

- vor der Kommission oder dem Rat erlassene Einzelfallentscheidungen
- Gelten primär nur für die betroffenen Parteien

z.B.:
97/534/EWG
Commission Decission (BSE)

EU-Guidelines (Leitlinien)

Adressat: Fachkreise

- rechtlich nicht verbindlich
- Dokumentation des Standes der wiss. Erkenntnisse
- begründete Abweichungen möglich

z.B.:
CPMP guidelines
ICH guidelines

©2004 | Dr Regenold GmbH

Legislative Law, Regulations, Guidelines, Decissions – Systematik in USA

- US Legislative Law
  - Federal Food, Drug and Cosmetic Act
- US Administrative Law (Regulations)
  - Written interpretations of US legislative law by the agencies responsible for enforcing the legislation
  - CFR (Code of Federal Regulation; Title 21 of the CFR is reserved for rules of the FDA)
- US guidelines
  - Not legally binding for either the Federal agency or the regulated community
  - Will usually achieve compliance if applied in the correct context
- US Federal Court Decissions
  - Only binding to the parties involved

©2004 | Dr Regenold GmbH

ICH – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

- Experten aus Zulassungsbehörden und pharmazeutischen Unternehmen aus der EU, Japan und den USA
- wissenschaftliche und technische Aspekte der Arzneimittelzulassung
- ICH-Guidelines zur Harmonisierung der Anforderungen
  - Qualität (Q-Guidelines)
  - Sicherheit (vorklinische Prüfung, S-Guidelines)
  - Wirksamkeit (klinische Prüfung, E-Guidelines)
  - übergreifende Themen wie z.B. eine einheitliche medizinische Nomenklatur (Multidisciplinary, M-Guidelines)
- ICH-Guidelines stellen in allen drei Regionen den Stand von Wissenschaft und Technik dar
- ICH guidelines werden in der EU zumeist als CPMP/ICH-Guidelines übernommen

©2004 | Dr Regenold GmbH

Schwerpunkte USA „generell“

- Pharmazeutische Qualität (Teil 2, Module 3, CM&C)
- Toxikologie (Teil 3, Module 4)
- Klinik (Teil 4, Module 5)

©2004 | Dr Regenold GmbH

Toxikologie - USA

- Sicherheitspharmakologie
- Toxikokinetik und Pharmakokinetik
- Akute Toxizität
- Chronische Toxizität
- Lokale Toleranz
- Genotoxizität
- Kanzerogenität
- Reproduktionstoxizität
- Photosafety

©2004 | Dr Regenold GmbH

Toxikologie USA – timelines

- Sicherheitspharmakologie
  - prior to human exposure
- Toxikokinetik und Pharmakokinetik
  - by the time the Phase I (Human Pharmacology) studies have been completed
- Akute Toxizität
  - prior to the first human exposure
- Chronische Toxizität
  - should be equal to or exceed the duration of the human clinical trials
- Lokale Toleranz
  - prior to human exposure
- Genotoxizität
  - should be completed prior to the initiation of phase II studies
- Kanzerogenität
  - usually not needed in advance of the conduct of clinical studies
- Reproduktionstoxizität
  - should be conducted as is appropriate for the population that is to be exposed
- Photosafety einschließlich Photokanzerogenität
  - administration of the test material to the skin for 104 weeks

©2004 | Dr Regenold GmbH

Klinik - USA

- Phase I Verträglichkeit
  - 21 Day cumulative irritancy test
  - Repeated insult patch test
  - Phototosafety test
  - Photocontact allergenicity test
- Phase I Pharmakokinetik
- Phase II Dosisfindung
- Phase III Wirksamkeit und Sicherheit
  - 2 Pivotalstudien per Indikation
    - Laboruntersuchungen bei allen Patienten (Hämatologie, Nieren- und Leberparameter, Urin)
  - Langzeitanwendung bei chronischen Indikationen mit 300-600/6 und 100/12 Patienten/Monate
  - Geschlechtsabhängigkeit
  - ethnische Faktoren
  - Kinder und Prüfung in pädiatrischen Populationen

©2004 | Dr Regenold GmbH

Schwerpunkte EU „generell“

- CM&C
- Toxikologie
- Klinische Daten
  - Verträglichkeit
  - PK
  - Dosisfindung
  - Wirksamkeit und Sicherheit (2 Pivotalstudien per Indikation)
  - Langzeitanwendung
  - Geschlechtsunterschiede bei der klinischen Untersuchung von AMs
  - Entwicklungen für Kinder und Untersuchungen in pädiatrischen Populationen

©2004 | Dr Regenold GmbH

EU-Programm versus USA-Programm

- Ein präklinisches Programm auf Basis europäischer Anforderungen erfüllt nicht FDA Erwartungen.
- Ein präklinisches Programm auf Basis von FDA Anforderungen erfüllt die Erwartungen der europäischen Behörden.
- Austauschbarkeit der klinischen Programme ist (noch) nicht vollständig gegeben.
- FDA nur begrenzt kompromissbereit, ein europäisches Klinikprogramm zu akzeptieren.
- FDA „erwartet“ dass ca. 50% der untersuchten Patienten in USA eingeschlossen wurden.

- Wenn Harmonisierung, dann auf höchstem gemeinsamen Nenner

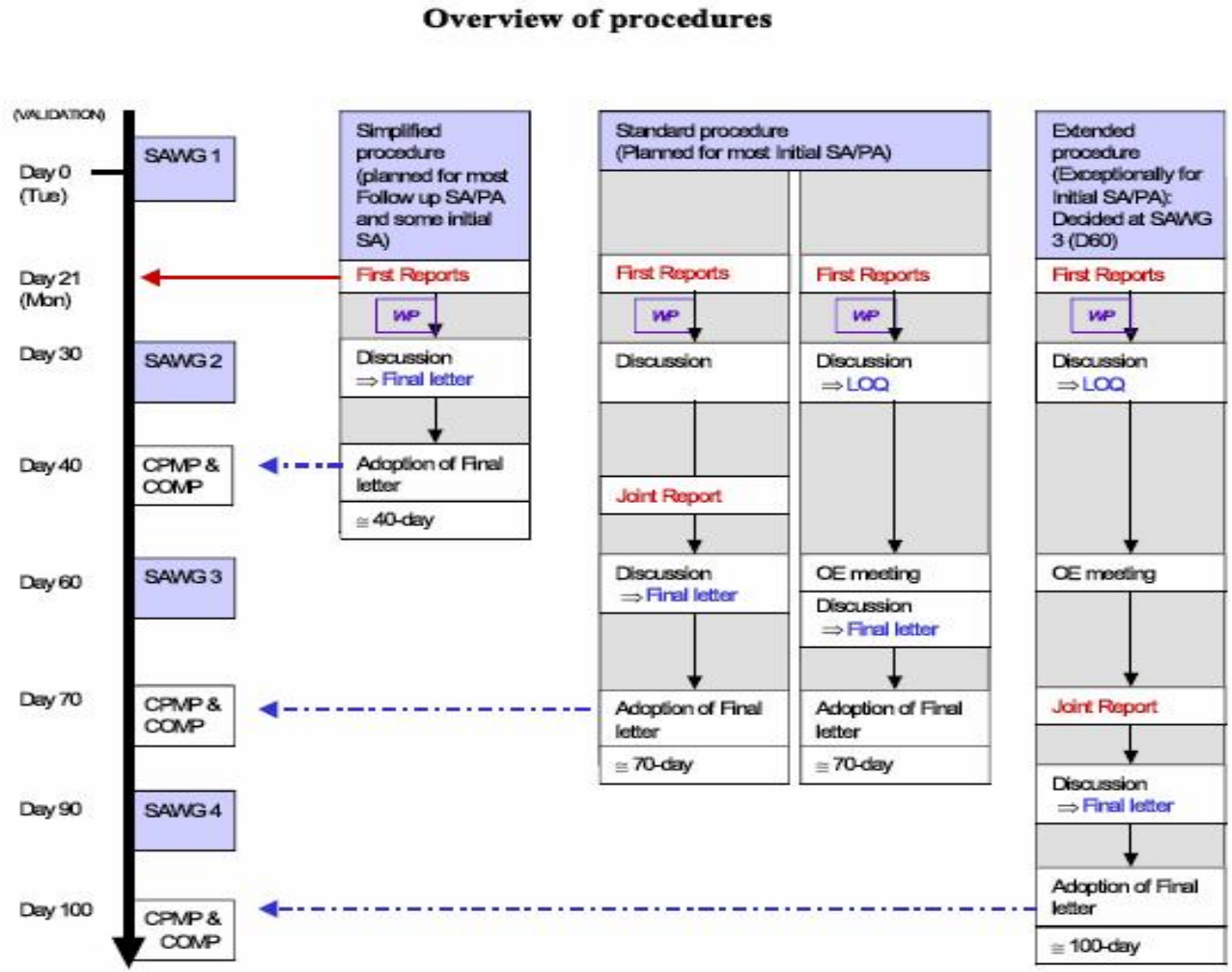
©2004 | Dr Regenold GmbH

Behördenkonsultation - Scientific advice

- Unterschiedliche Schwerpunkte und Erwartungen
- Abstimmung im Vorfeld und im Verlauf von Entwicklungsprogrammen.
  - Aber wann?
  - Und mit wem?
  - Und in welcher Reihenfolge?
- FDA
  - Pre-IND
  - End of phase II
  - Pre-NDA
  - Protocol review
- EMEA
  - For all products at different stages
- Nationale Behörden in Europa
  - Individuelle Prozesse

©2004 | Dr Regenold GmbH

Scientific Advice EMEA



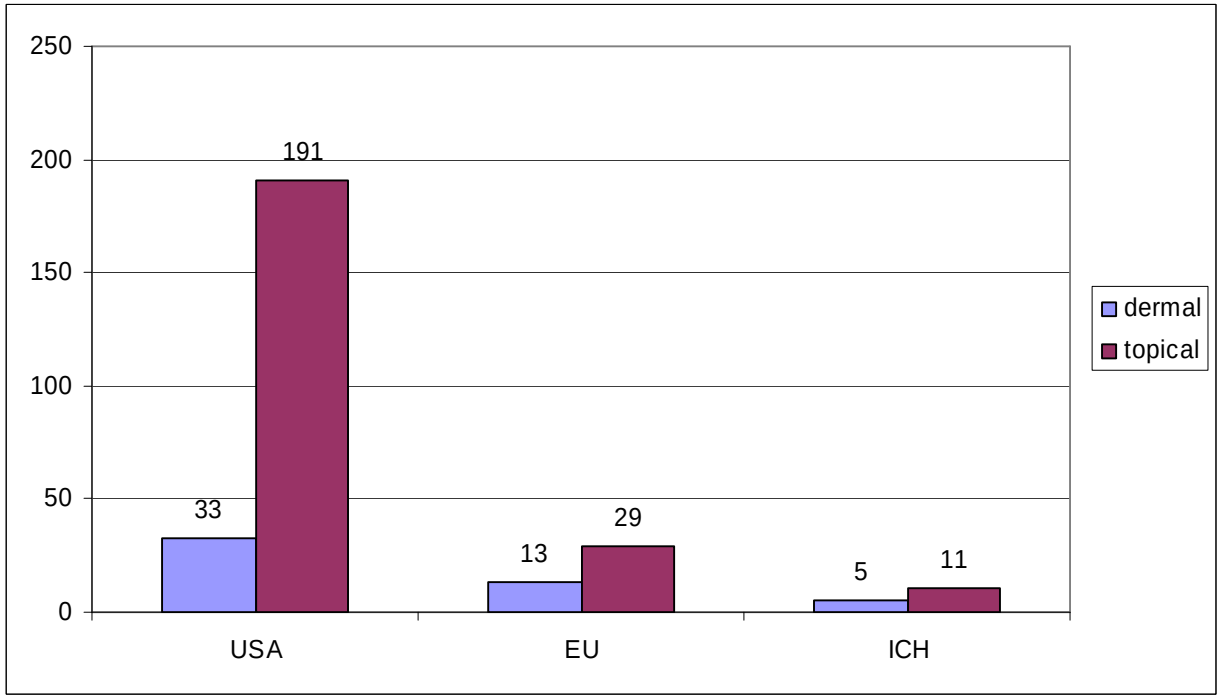
©2004 | Dr Regenold GmbH

Informationsquellen

- Datenbanken
- USA FDA
  - SBAs at: www.fda.gov/cder/foi/nda/
  - FDA guidance at: www.fda.gov/cder/guidance/
- EU EMEA
  - EPARs at: www.emea.eu.int/index/indexh1.htm
  - CPMP guidance at: www.emea.eu.int/index/indexh1.htm

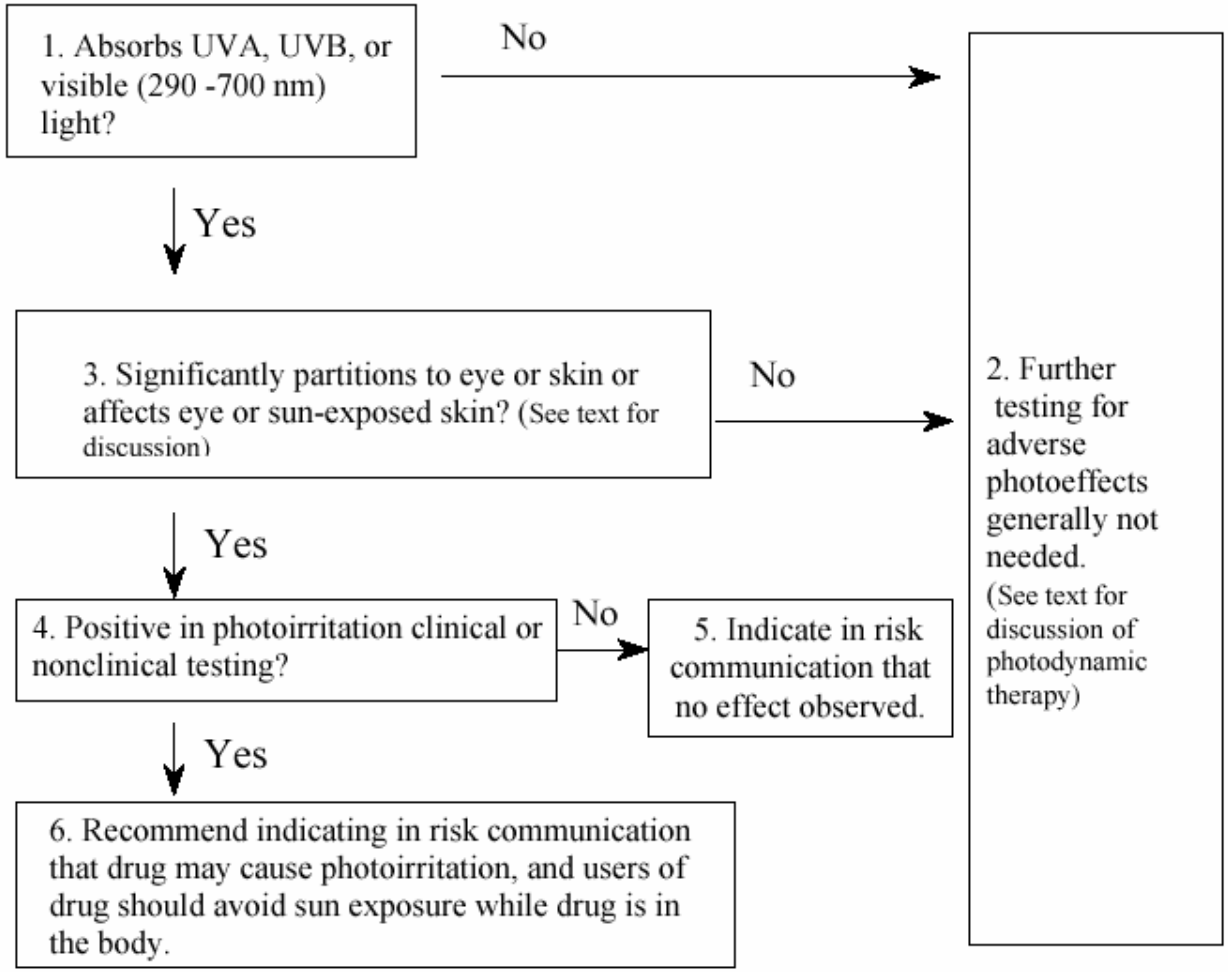
©2004 | Dr Regenold GmbH

Umfang der Fundstellen bei einer aktuellen Datenbankrecherche



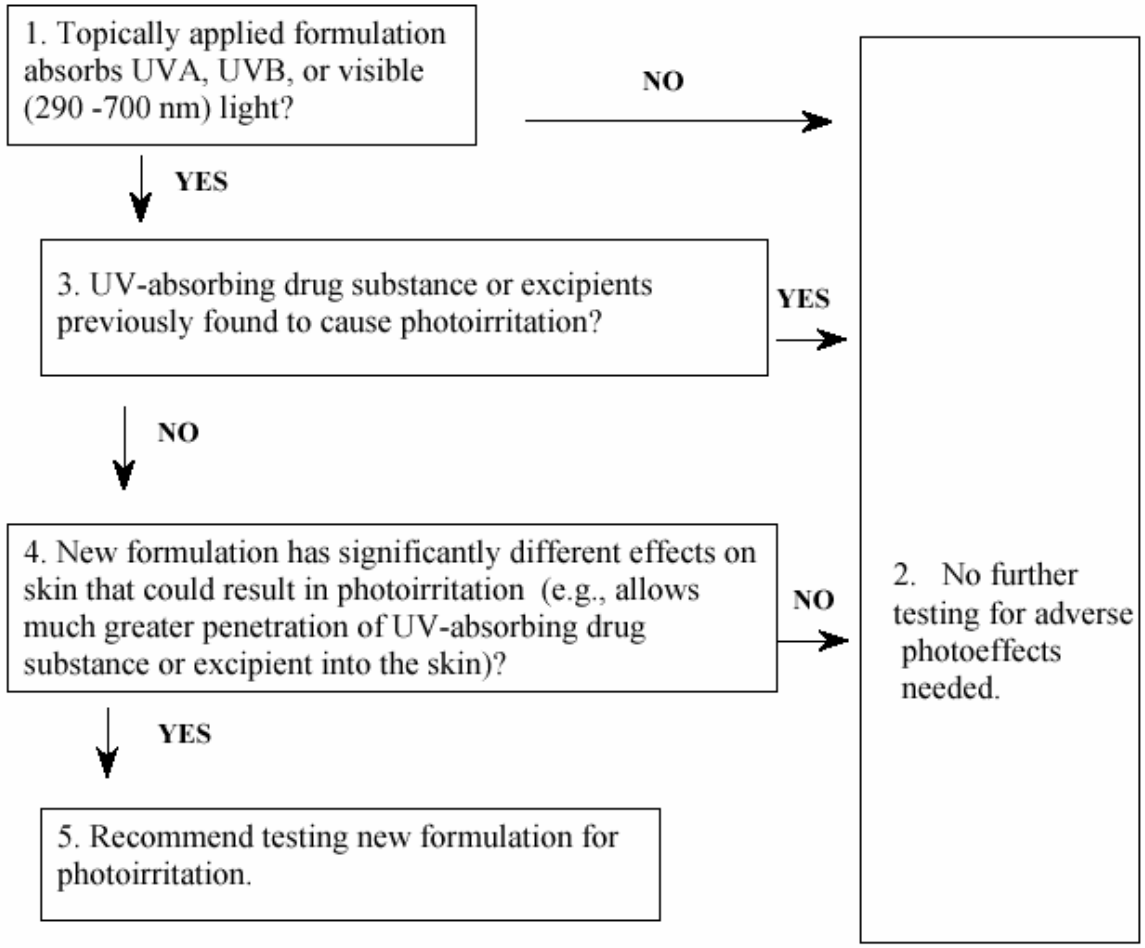
©2004 | Dr Regenold GmbH

Testing for short-term Photochemical Irritation



©2004 | Dr Regenold GmbH

Testing for Photochemical Irritation after Reformulation



©2004 | Dr Regenold GmbH