
NfG on the Clinical Requirements for Locally Applied Locally Acting Products Containing Known Constituents (CPMP/EWP/239/95)

...

15 Jahre alt und immer noch anzuwenden!?

Kris Pelzer
Pharmazeutisches Institut – Drug Regulatory Affairs
der RFW-Universität Bonn



Content

- Kernaussagen der NfG
- Geschichte der NfG
- Heutige Wertigkeit
- Überarbeitungsvorschläge
- Zusammenfassung/ Ausblick



Kernaussagen der NfG (I)

- Gilt für **alle** lokalen Arzneimittel
- Keine “Essential Similarity”
- Vollständige präklinische und klinische Dokumentation
- Bei Verzicht auf Daten immer Begründung im Experten-Gutachten



Kernaussagen der NfG (II)

- Nachweis der **therapeutischen Äquivalenz** (Wirksamkeit und Sicherheit)
- bei bezugnehmenden Neuzulassungen und Typ II Änderungen
- Typ II Änderungen werden Line-Extensions gleichgestellt



Kernaussagen der NfG (III)

- Bioäquivalenz nicht zum Nachweis der **therapeutischen Äquivalenz**
- Placebokontrolle allein nicht ausreichend (Vergleichspräparat)
- Validierte Modelle statt klinischer Studien: Nachweis der Beziehung zur therapeutischen Situation



Kernaussagen der NfG (IV)

- Nachweis der Sicherheit ggf. mit Bioäquivalenzstudien
- Vergleichspräparat oder toxikologische Daten und Sicherheitsstudien and Probanden/ Patienten



Geschichte der NfG

1992 – 1995	Erstellung
1996	Inkrafttreten
<i>(1996</i>	<i>neu im Ph. Eur.: Partikelgrößenverteilung)</i>
<i>(2003</i>	<i>Variations-VOs 1084/2003 und 1085/2003)</i>
2005	Aufnahme in Liste der zu überarbeitenden Leitlinien des CPMP
2006	Streichung aus dem Arbeitsplan des CPMP
<i>(2010</i>	<i>Variations-VO 1234/2008)</i>
2010	Gültig in Fassung von 1996



Heutige Wertigkeit (I)

- Soft law
- Repräsentiert nicht mehr den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis
- Arzneimittel werden heute viel umfangreicher geprüft als vor 15 Jahren (Datenbasis)
- Positiv: mögliche Nutzung von Surrogaten
- Aber: CTD ohne Expertengutachten (Summaries in Modul 2 sind wertfrei)



Heutige Wertigkeit (II)

- Therapeutische Äquivalenz bei Typ II Änderungen nicht gemäß Variations-VO
- Früher: “Type II by default”, daher war eine gesonderte Leitlinie berechtigt.
- Heute: explizite Aufzählung der Typ II Änderungstatbestände mit erforderlicher Dokumentation (Kategorisierungsleitlinie)



Überarbeitungsvorschläge (I)

- Forderungen bzgl. klinischer und präklinischer Studien bei **Neuzulassungen**
- **Problem:** Expertengutachten bei Surrogaten
- **Vorschlag:** Begründung in Modul 1.5.2 (Information for Generic, Hybrid or Bio-similar Applications) sowie in Modul 4 bzw. 5



Überarbeitungsvorschläge (II)

- Gleichstellung der Typ II Änderungen mit Line Extensions beseitigen!
- Streichung der Typ II Änderungen aus der Leitlinie
- Aufnahme lokal angewandter/ wirkender Arzneimittel in die Kategorisierungsleitlinie analog biologisch immunologischer Arzneimittel



Überarbeitungsvorschläge (III)

- Abschaffung der Globalisierung/ Forderung einer Begründung bei Abweichung
- Erforderliche Dokumentation, analog zu den anderen Darreichungsformen
- Einschränkung der Änderungstatbestände, die Nachweis der therapeutischen Äquivalenz fordern



Überarbeitungsvorschläge (IV)

- Inhalanda: Berücksichtigung der gestiegenen Anforderungen zur pharmazeutischen Qualität
- Beibehaltung der Freigabespezifikation gibt schon eine große Sicherheit, dass Wirksamkeit und Sicherheit unverändert bleiben



Zusammenfassung/ Ausblick

- NfG für Neuzulassung von lokalen Arzneimitteln
- überflüssig für Änderungsanzeigen
- Kategorisierungsleitlinie für Forderungen bzgl. Dokumentation



Thank you very much!

