

Berichte zu Tierarzneimitteln 2008

Pharmazeutische Qualität von Tierarzneimitteln

**Regulatory Aspects Concerning the Efficacy and Safety
Assessment of Veterinary Homeopathic Products
and Herbal Medicines**

**Clinical Studies Testing Veterinary Pharmaceuticals:
The Regulatory Perspective**

Pharmacovigilance Inspections: The German Experience

Elektronische Übermittlung von UAW an das BVL gemäß AMG-AV

**Regulatory Aspects of Marketing Authorization
of Ectoparasiticides for Dogs and Cats in Germany**

Inhaltsverzeichnis

1	Pharmazeutische Qualität von Tierarzneimitteln	5
2	Andrea Golombiewski Regulatory Aspects Concerning the Efficacy and Safety Assessment of Veterinary Homeopathic Products and Herbal Medicines	9
3	Gesine Hahn Clinical Studies Testing Veterinary Pharmaceuticals: The Regulatory Perspective	16
4	Cornelia Ibrahim Pharmacovigilance Inspections: The German Experience	26
5	Anke Finnah Elektronische Übermittlung von UAW an das BVL gemäß AMG-AV	37
6	Stephan Steuber Regulatory Aspects of Marketing Authorization of Ectoparasiticides for Dogs and Cats in Germany.....	49

1 Pharmazeutische Qualität von Tierarzneimitteln

Eine angemessene Qualität ist neben der Wirksamkeit und der Unbedenklichkeit eine auch durch das Arzneimittelgesetz (AMG) festgeschriebene zentrale Anforderung an ein Arzneimittel.

In der Regel wird man einem Arzneimittel nicht ansehen können, ob es von „guter“ oder „schlechter“ Qualität ist. Nur in Ausnahmefällen (z. B. wenn eine Tablette bröckelt, eine Injektionslösung durch Verkeimung trüb wird oder ein Pulver durch Feuchtigkeitsaufnahme verklumpt ist) kann der Anwender von Mängeln in der Qualität eines Tierarzneimittels sprechen. Aber ohne eingehende Prüfung ist kaum zu beurteilen, ob z. B.

- ein Arzneimittel überhaupt den deklarierten Wirkstoff enthält,
- der Wirkstoffgehalt dem deklarierten Wert entspricht,
- das Tierarzneimittel einen zu hohen Gehalt an Zersetzungsprodukten enthält,
- der Wirkstoff in einer kaum löslichen Kristallmodifikation vorliegt und keine ausreichende Bioverfügbarkeit gegeben ist.

Für den Anwender eines Tierarzneimittels stehen zumeist die beobachtete Wirkung und eventuell auftretende Nebenwirkungen im Vordergrund. Hingegen wird die pharmazeutische Qualität von Tierarzneimitteln grundsätzlich vorausgesetzt und kaum angezweifelt.

Die Sicherstellung einer ausreichenden Qualität von Tierarzneimitteln soll einerseits durch den Hersteller und andererseits durch die Zulassungs- und Überwachungsbehörden gewährleistet werden.

Nationale wie auch internationale Rechtsvorschriften legen die dem Stand der Wissenschaft angemessene pharmazeutische Qualität als eine wesentliche Voraussetzung für die Erteilung der Zulassung für ein Tierarzneimittel fest. Das Arzneimittelgesetz (AMG) führt die Sicherstellung der Qualität neben der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit als Schwerpunkt in seiner Zweckbestimmung auf. Arzneimittel in mangelhafter Qualität dürfen nach dem AMG weder hergestellt noch in Verkehr gebracht werden.

Das AMG definiert die Qualität als die Beschaffenheit eines Arzneimittels, die nach Identität, Gehalt, Reinheit, sonstigen chemischen, physikalischen, biologischen Eigenschaften oder durch das Herstellungsverfahren bestimmt wird (§ 4 Abs. 15 AMG).

Die Anforderungen an die pharmazeutische Qualität von

Arzneimitteln sind in den letzten Jahren deutlich angestiegen – dies betrifft sowohl Human- als auch Tierarzneimittel. Ursache hierfür sind sowohl das insgesamt gesteigerte Qualitätsbewusstsein als auch die deutlich verbesserten technischen und analytischen Möglichkeiten zur Herstellung und Kontrolle von Arzneimitteln. Nicht zuletzt im Zuge der europäischen und der weltweiten Harmonisierung von Zulassungsanforderungen haben sich die Zulassungskriterien erhöht. Grundsätzlich werden in der EU an Tierarzneimittel hinsichtlich der pharmazeutischen Qualität die gleichen Anforderungen wie an Humanarzneimittel gestellt.

1.1. Grundlagen für die Prüfung und Beurteilung der pharmazeutischen Qualität von Tierarzneimitteln

Die bei der Zulassung eines Tierarzneimittels zu stellenden Anforderungen ergeben sich aus einer Vielzahl von Vorschriften. Die wesentliche Grundlage für die Prüfung und Beurteilung der Unterlagen zur pharmazeutischen Qualität stellen die folgenden Vorschriften dar.

1.1.1 Tierarzneimittelprüfrichtlinien

Die grundlegenden Forderungen des Arzneimittelgesetzes an die pharmazeutische Qualität werden insbesondere durch die Tierarzneimittelprüfrichtlinien nach § 26 AMG präzisiert. Sie enthalten Maßstäbe, die an die Zulassungsunterlagen zu stellen sind. Die nationalen Tierarzneimittelprüfrichtlinien verweisen direkt auf EU-Vorgaben (siehe Anhang I der Richtlinie 2001/82/EG zuletzt geändert durch Richtlinie 2009/9/EG).

1.1.2 Arzneibücher

Bei den Arzneibüchern spielt insbesondere das Europäische Arzneibuch eine maßgebliche Rolle. Aber auch das Deutsche Arzneibuch sowie das Homöopathische Arzneibuch sind hier aufzuführen. Die Arzneibücher stellen den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse dar. Sie sind eine Sammlung anerkannter pharmazeutischer Regeln über die Qualität, Prüfung, Lagerung, Abgabe und Bezeichnung von Arzneimitteln und

den bei ihrer Herstellung verwendeten Stoffen. Gemäß § 55 AMG dürfen Arzneimittel nur hergestellt oder in Verkehr gebracht werden, wenn sie den Anforderungen des Arzneibuchs entsprechen.

1.1.3 EU-Leitlinien zur Qualität

Auf EU-Ebene gibt es eine Vielzahl von Leitlinien (Guidelines) zur pharmazeutischen Qualität von Tierarzneimitteln. Diese EU-Leitlinien werden von der Joint CHMP/CVMP Quality Working Party erarbeitet. Diese gemeinsame Arbeitsgruppe des Committee for Human Medicinal Products (CHMP) und des Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP) tagt regelmäßig bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) in London. Die Leitlinien sowie deren Entwürfe sind auf der Homepage der Europäischen Arzneimittelagentur veröffentlicht.

Ein Teil dieser EU-Leitlinien, vor allem solche, die sich an Tierarzneimittel mit neuen Wirkstoffen richten, sind im Rahmen eines internationalen Harmonisierungsprozesses (International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Products; VICH) entstanden. Hier haben sich die Wirtschaftsböcke EU, USA und Japan auf einheitliche Zulassungskriterien geeinigt. Im Bereich der pharmazeutischen Qualität von Tierarzneimitteln ist der Harmonisierungsprozess besonders weit fortgeschritten.

1.1.4 Verordnungen und Bekanntmachungen

Insbesondere auf nationaler Ebene sind eine Vielzahl von weiteren arzneimittelrechtlichen Bestimmungen (z. B. Verordnungen wie AMRadV, AMG-TSE-VO, ArzneimittelfarbstoffVO, AflatoxinverbotsVO) sowie Bekanntmachungen der Zulassungsbehörde zu berücksichtigen.

1.2

Nachweis der pharmazeutischen Qualität in den Zulassungsunterlagen

In seiner Zulassungsdokumentation, die dem BVL als zuständiger Bundesoberbehörde zur Prüfung vorzulegen ist, muss der Antragsteller belegen, dass das beantragte Tierarzneimittel die nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln notwendige Qualität aufweist. Gleichzeitig ist nachzuweisen, dass das Arzneimittel hinsichtlich seiner pharmazeutischen Qualität nach dem gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse ausreichend geprüft worden ist.

Der Aufbau der Zulassungsdokumentation für Tierarzneimittel entspricht den Vorgaben der EU (sogenanntes „Notice to Applicants-Format (NTA-Format)“). Der für Humanarzneimittel seit einigen Jahren neu vorgeschriebene, international harmonisierte Aufbau im sogenannten „CTD-Format“ (Common Technical Document) wird in der Regel auch für die Tierarzneimittelzulassung akzeptiert; dies gilt jedoch nur für die Unterlagen zur pharmazeutischen Qualität.

Teil II der Zulassungsdokumentation eines Tierarzneimittels (NTA-Format) betrifft die pharmazeutische Qualität. Entsprechend den Vorgaben der Tierarzneimittelprüfrichtlinien werden im Zulassungsverfahren Unterlagen zu folgenden Themenkomplexen vorgelegt:

1.2.1 Zusammensetzung

Unter dem Kapitel Zusammensetzung ist die vollständige quantitative und qualitative Zusammensetzung des Tierarzneimittels aufzuführen. Dazu gehören auch Farbstoffe (z. B. für die Kapselhüllen), Konservierungsmittel, Antioxidantien, Aromastoffe und Geschmacksverbesserer, Lösungsvermittler, Stoffe zur Einstellung des pH-Wertes oder Schutzgase (bei Parenteralia/Ampullen). Die Behältnisse sind zu beschreiben. Auch die Zusammensetzung der für die klinische Prüfung verwendeten Chargen ist anzugeben.

Insbesondere ist hier die pharmazeutische Entwicklung des Tierarzneimittels darzulegen. Dazu sind Angaben zur Wahl der Zusammensetzung, der Darreichungsform, des Behältnisses und des Herstellungsverfahrens zu machen und entsprechende Begründungen zu geben.

Ein typisches Beispiel für eine Fragestellung, die unter der pharmazeutischen Entwicklung abgehandelt wird, betrifft den Zusatz von Konservierungsmitteln: Früher wurden Injektionszubereitungen häufig hohe Mengen an Konservierungsmitteln zugesetzt – z. T. auch um Mängel bei der Herstellung zu kompensieren. Von Konservierungsmitteln wie Benzylalkohol oder PHB-Ester können bekanntermaßen Risiken für die Zieltiere ausgehen. Daher ist vom Antragsteller in den Zulassungsunterlagen nachzuweisen, dass der Zusatz eines Konservierungsmittels überhaupt erforderlich ist. Der Konservierungsmittelgehalt darf auch nur so hoch sein, wie unbedingt erforderlich. Er muss jedoch ausreichend sein, um z. B. ein Keimwachstum in der Injektionslösung nach Anbruch eines Mehrdosenbehältnisses zu verhindern.

1.2.2 Herstellung

Der Antragsteller muss hier die Herstellungsformel für die vorgesehene Chargengröße angeben. Eine Beschreibung des Herstellungsverfahrens mit der Angabe der Inprozesskontrollen gehört ebenso in die Zulassungsunterlagen, wie die Ergebnisse von experimentellen Untersuchungen zur Validierung des Herstellungsverfahrens (z. B. Vorlage von Ergebnissen, die belegen, dass das vorgesehene Sterilisationsverfahren geeignet ist, die Sterilität des beantragten Tierarzneimittels sicherzustellen).

1.2.3 Kontrolle der Ausgangsstoffe

In dem Kapitel „Kontrolle der Ausgangsstoffe“ müssen alle Bestandteile des Arzneimittels (Wirkstoffe, Hilfsstoffe, Behältnisse und Verschlüsse) beschrieben werden. Wenn diese Ausgangsstoffe im Europäischen oder Deutschen Arzneibuch auf-

geführt sind, müssen sie den dort festgelegten Anforderungen entsprechen. Ggf. sind die Arzneibücher anderer EU-Staaten oder die von Drittstaaten heranzuziehen. Gibt es keine Monographien in Arzneibüchern, sind in den Zulassungsunterlagen Spezifikationen und Prüfmethoden für die Ausgangsstoffe ausführlich zu beschreiben.

Wirkstoffe für die Arzneimittelherstellung können in der Regel nie in absolut reiner Form hergestellt werden. Sie enthalten häufig noch Verunreinigungen aus der Synthese (z. B. Syntheseausgangsstoffe, Neben- und Zwischenprodukte, Restlösungsmittel, Katalysatoren).

Das Herstellungsverfahren für einen Wirkstoff kann von Hersteller zu Hersteller stark schwanken (Beispiel: Aminosäuren, die durch völlig unterschiedliche Verfahren gewonnen werden: biotechnologische Verfahren, Hydrolyse von Proteinen oder klassische chemische Synthese). Dementsprechend kann das Verunreinigungsprofil im Wirkstoff stark variieren. Aber auch bei gleichem Syntheseverfahren kann es bei verschiedenen Wirkstoffherstellern zu unterschiedlichen Verunreinigungen kommen. Selbst beim gleichen Wirkstoffhersteller können von Charge zu Charge unterschiedliche Verunreinigungen auftreten. Es ist daher besonders wichtig, dass alle vorhandenen und möglichen Verunreinigungen im Wirkstoff durch entsprechende Analysenverfahren erkannt werden und ihr Gehalt adäquat limitiert wird.

Für neue Wirkstoffe sind in der Regel eine Identifizierung (Strukturaufklärung) oberhalb bestimmter Schwellenwerte sowie eine Qualifizierung (Nachweis der Unbedenklichkeit) oberhalb von 0,5% erforderlich.

Auch bei Wirkstoffen, die durch eine Monographie eines Arzneibuchs beschrieben sind, ist in den Zulassungsunterlagen nachzuweisen, dass die Methoden der Arzneibuchmonographie geeignet sind, die Qualität des Wirkstoffs zu kontrollieren. Wirkstoffhersteller können die Übereinstimmung ihres Wirkstoffes mit den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs auch durch ein entsprechendes Zertifikat des Europäischen Arzneibuchs (CEP) nachweisen.

Active Substance Master File (ASMF)

Grundsätzlich müssen einem Antragsteller alle wesentlichen Informationen zur Herstellung des in seinem Arzneimittel verwendeten Wirkstoffs bekannt sein (z. B. Syntheseweg, verwendete Katalysatoren, Restlösungsmittel). Nur so kann er in vollem Umfang die erforderliche Verantwortung für sein Arzneimittel übernehmen.

Bei Wirkstoffhersteller und Antragsteller für ein zuzulassendes Arzneimittel handelt es sich häufig um verschiedene, getrennt voneinander agierende Firmen. Für den Wirkstoffhersteller gehören Details zur Synthese seines Wirkstoffs zu meist zu den besonders schützenswerten Firmengeheimnissen. Diese sollen dem Antragsteller bzw. Inhaber der Zulassung oder anderen an der Herstellung des Arzneimittels beteiligten Firmen aus nahe liegenden Gründen nicht bekannt werden.

Diesem Umstand trägt das ASMF-Verfahren Rechnung. Ein ASMF besteht aus einem offenen Teil (open part oder applicants part) und einem vertraulichen Teil (closed part oder restricted part), der Details der Synthese enthält. Der offene Teil des ASMF wird im Rahmen der Zulassungsdokumentation vom Antrag-

steller für das Tierarzneimittel bei der Zulassungsbehörde eingereicht. Der vollständige ASMF mit dem vertraulichen Teil wird vom Wirkstoffhersteller direkt bei der Zulassungsbehörde vorgelegt.

1.2.4 Kontrolle der Zwischenprodukte

Wenn bei der Herstellung eines Arzneimittels Zwischenprodukte entstehen (z. B. Drageekerne, die anschließend noch mit einem Überzug versehen werden) sind die Prüfungen in diesem Kapitel der Zulassungsunterlagen zu beschreiben.

1.2.5 Kontrolle des Fertigproduktes

Für das Fertigprodukt wird vom Antragsteller eine Freigabespezifikation vorgelegt. Diese Spezifikation enthält alle wesentlichen Merkmale des Arzneimittels; bei quantifizierbaren Merkmalen sind geeignete Grenzwerte festzulegen.

Bei einer Injektionslösung können das z. B. folgende Merkmale sein: Aussehen, Abwesenheit sichtbarer Partikel, Farbe, Klarheit, entnehmbares Volumen, Dichte, pH-Wert, Identität des Wirkstoffs und des Konservierungsmittels, Gehalt des Wirkstoffs und des Konservierungsmittels, Gehalt an Verunreinigungen und Abbauprodukten und Sterilität.

In der Regel werden alle Merkmale der Freigabespezifikation vom Hersteller eines Tierarzneimittels bei der Freigabe jeder einzelnen Charge untersucht und in Analysenzertifikaten dokumentiert. Die bei der Freigabeuntersuchung verwendeten Prüfmethoden sind in den Zulassungsunterlagen ausführlich zu beschreiben und zu validieren.

1.2.6 Haltbarkeit

Ein zentrales Element der Zulassung ist die Prüfung und Festlegung der Haltbarkeit von Wirkstoff und Fertigarzneimittel. Für das Fertigarzneimittel hat ein Antragsteller eine Haltbarkeitsspezifikation vorzulegen, die nur in begründeten Fällen von der Freigabespezifikation abweichen darf. Durch Vorlage entsprechender Untersuchungsergebnisse hat der Antragsteller nachzuweisen, dass diese Spezifikationen über die vorgesehene Dauer der Haltbarkeit eingehalten werden. Während früher die Haltbarkeitsuntersuchungen unter sehr unterschiedlichen und z. T. nicht standardisierten Bedingungen durchgeführt worden sind, werden heute Klimakammern mit definierten Bedingungen eingesetzt.

Die Haltbarkeitsuntersuchungen sind unter international harmonisierten Bedingungen (v. a. Lagerungstemperatur, relative Feuchte (RH)) durchzuführen. In der Regel sind das Langzeituntersuchungen bei $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C} / 60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ oder bei $30\text{ °C} \pm 2\text{ °C} / 65\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ sowie beschleunigte Untersuchungen über mindestens 6 Monate bei $40\text{ °C} \pm 2\text{ °C} / 75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$. Die so eingelagerten Arzneimittelmuster werden in bestimmten Abständen (anfangs vierteljährlich, später halbjährlich, danach in jährlichen Abständen) auf alle Merkmale der Spezifikation geprüft. Basierend auf den Ergebnissen der

Haltbarkeitsuntersuchungen werden die Dauer der Haltbarkeit und die Lagerungshinweise für das Tierarzneimittel festgesetzt.

Sofern zutreffend, sind auch die Haltbarkeit nach Anbruch und die Haltbarkeit nach Rekonstitution (z. B. Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung) im Rahmen der Zulassungsunterlagen nachzuweisen.

1.2.7 *Sonstige Informationen*

In diesem Teil der Zulassungsdokumentation sind Informationen enthalten, die in den vorherigen Teilen nicht erfasst sind. Dies betrifft z. B. spezielle Angaben zu Arzneimittel-Vormischungen, die zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln dienen (z. B. Einmischraten, Eignung von Mischfuttermitteln, Haltbarkeit des Fütterungsarzneimittels).

1.3

Überwachung von Herstellern

Die Überwachung von Tierarzneimittelherstellern obliegt in Deutschland den zuständigen Landesbehörden. Diese kontrollieren in regelmäßigen Intervallen, ob die Herstellung ordnungsgemäß verläuft und die im Verkehr befindlichen Arzneimittel die erforderliche Qualität besitzen (z. B. Überprüfung durch Arzneimitteluntersuchungsstellen der Länder). Voraussetzung für die Herstellung von Tierarzneimitteln ist eine Herstellungserlaubnis der zuständigen Landesbehörde. Diese ist an das Vorhandensein geeigneter Räume und Einrichtungen für die Herstellung, Prüfung und Lagerung von Arzneimitteln gebunden. Entsprechend qualifiziertes und verantwortliches Personal muss ebenfalls vorhanden sein.

2

Regulatory Aspects Concerning the Efficacy and Safety Assessment of Veterinary Homeopathic Products and Herbal Medicines¹

Andrea Golombiewski

Federal Office of Consumer Protection and Food Safety, Berlin

Correspondence to: Dr. A. Golombiewski, BVL, Ref. 303, Mauerstraße 39–42, D-10117 Berlin, Germany, Tel. 030 18 444 30317, e-mail: andrea.golombiewski@bvl.bund.de

Pet owners, farmers and veterinarians are becoming increasingly interested in complementary and alternative medicine, including homeopathy, anthroposophy and use of herbal medicine, primarily due to its reputation of being a “gentle” treatment option.

Regulatory issues for all veterinary medicinal products are described in Directive 2001/82/EC on the Community code relating to veterinary medicinal products, amended by Directive 2004/28 EC, which forms the basis for the national drug laws in the member states. As for any veterinary medicinal product there is the option of the presentation of a full dossier for the application for marketing authorisation for homeopathic/anthroposophic or herbal products, including a full set of toxicological, target animal safety and efficacy data, or to demonstrate that the product has been in well-established veterinary use within the Community for at least ten years, with recognised efficacy and an acceptable level of safety.

The above Directive offers particular provisions for veterinary homeopathics which enables the establishment of a simplified procedure for registration in the member states. Following this procedure, indications must not be named but safety

has to be guaranteed. Difficulties in assessment arise from the principles of treatment or the nature of the drug, depending on the type of the alternative product.

For homeopathic or anthroposophic products a classical demonstration of efficacy, including dose justification and field trials, is extremely difficult due to the specific rules of these highly individualized types of treatment. Therefore, the simplified procedure is the usual way to apply for a marketing authorisation. Safety, however, can be an issue depending on the substances contained, their dilution and the administration route.

Herbal products are complex mixtures with an often variable or even partly unknown composition, while toxicology, safety and efficacy studies require standardised products. However, for some well-known plant derived drugs, there is information available based on the experience of use. An assessment of these products has to take into account all available information, including monographs developed for use in humans, to make a reliable conclusion regarding efficacy and safety in the target species.

¹ In: Abstracts of the 11th European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology, Leipzig, Germany, 12–16 July 2009. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, Volume 32 Issue s1, Pages 1–270 (August 2009) Special Issue