

## Bekanntmachungen des BGA

## Diskussionspapier zur Bewertung topischer Antirheumatika

Stand 18. 1. 1991

Die Aufbereitungskommission B 2 ist im Rahmen ihrer durch das Arzneimittelgesetz festgelegten Aufgaben, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von »Altarzneimitteln« zu überprüfen, mit der Bewertung topischer Antirheumatika beauftragt. Im Zuge der Bearbeitung wurde rasch deutlich, daß häufig die sog. Hilfsstoffe und Trägersubstanzen einen entscheidenden Beitrag bei der therapeutischen Wirksamkeit des »eigentlichen Wirkstoffes« besitzen. Dies führt zu dem Schluß, daß eine substanzbezogene Bewertung der topischen Antirheumatika den auf dem Markt angebotenen unterschiedlichen Darreichungsformen nicht gerecht werden kann. Während das deutsche AMG die substanzbezogene Aufbereitung vorschreibt, ist in den europäischen Richtlinien die präparatebezogene Beurteilung vorgesehen. In Anbetracht der pharmakologischen Gegebenheiten und unter Berücksichtigung der beschriebenen Rechtslage hat sich die Kommission B 2 mit besonderem Interesse an einem dieser Problematik gewidmeten Expertengespräch im BGA beteiligt.

Das vorliegende Papier stellt das Ergebnis des Expertengesprächs über die Problematik des Wirksamkeitsnachweises der »Externa« in der Rheumatologie dar. Das Gespräch fand am 5. 10. 1989 im Institut für Arzneimittel des BGA statt.

Am Expertengespräch nahmen Mitarbeiter der zuständigen Abteilung des Instituts für Arzneimittel teil, Vertreter der Hersteller von »externen Antirheumatika« sowie Mitglieder der zuständigen Kommission beim BGA.

Die Schlußfolgerungen des Expertengesprächs sind hier zur Diskussion gestellt, um einheitliche Regeln für die Bewertung der topischen Anwendungsformen für die Aufbereitung, die Nachzulassung sowie die Erstzulassung zu erarbeiten.

Topika lassen sich unterteilen in sogenannte Dermatika, die an der Haut wirken, sowie in Topika, die in einem dem Auftragungsort nahegelegenen Zielorgan wirken sollen, wofür eine systemische Verfügbarkeit nicht zwingend erforderlich ist. Zur Behandlung rheumatologischer Erkrankungen sind Dermatika ohne wesentliche Bedeutung. Demgegenüber werden zahlreiche Topika mit rheumatologischen Indikationsgebieten angeboten, deren Wirkort unterhalb des Auftragungsortes liegt. Hierbei können sowohl Gelenkstrukturen als auch gelenknahe Gewebeanteile (Sehnen, Sehnencheiden, Kapselgewebe, Muskeln u. a.) direkte Ziele der Wirksubstanz sein, auch eine indirekte Wirkung über Nocizeptoren wird diskutiert.

Grundsätzlich war bisher im Rahmen der Aufbereitung eine wirkstoffbezogene Beur-

teilung von Topika durch die Kommission B 2 vorgesehen. Im Rahmen des Aufbereitungsverfahrens wurde jedoch zunehmend deutlich, daß die in den verfügbaren (auch wirkstoffgleichen) Präparaten verwendeten Hilfs- und Trägerstoffe einen nicht unerheblichen Einfluß auf das klinische Ergebnis haben können. Während der Aufbereitung ist die Identität dieser Hilfsstoffe nicht bekannt, erst im Zuge der Nachzulassung werden dem BGA die verwendeten Hilfsstoffe der galenischen Zubereitungen aller Präparate zugänglich gemacht. Durch diese zusätzliche Information wird eine sinnvolle und umfassende Beurteilung der Topika in der Aufbereitung möglich werden.

Zur Bewertung von topischen Antirheumatika im Rahmen von Nutzen/Risiko-Abwägung sind speziell folgende Gesichtspunkte zu prüfen:

- Klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit,
- Verfügbarkeit am Wirkort,
- systemische Verfügbarkeit.

#### Klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit

Das wichtigste Kriterium beim Einsatz der topischen Antirheumatika ist der Nachweis der klinischen Wirksamkeit. Wegen des unterschiedlichen Penetrationsverhaltens verschiedener Hautregionen sowie wegen der unterschiedlichen Tiefenlage der verschiedenen Gewebsregionen ist eine gezielte klinische Prüfung für jede beanspruchte Indikation erforderlich. Eine Extrapolation geprüfter auf nicht geprüfte Indikationen muß kritisch gesehen werden.

Es muß davon ausgegangen werden, daß auch die in den »Topika« verwendeten Hilfs- und Trägerstoffe nicht nur einen Beitrag zur Penetrationskinetik, sondern auch zur klinischen Wirksamkeit selbst liefern können. Wirk- und Hilfsstoffe sind hinsichtlich ihrer lokalen und systemischen Verträglichkeit zu beurteilen.

#### Verfügbarkeit am Wirkort

Topisch applizierte Antirheumatika sollten bei einer beanspruchten antiphlogistischen Wirkung am Zielort die gewünschte Wirkstoffkonzentration erreichen. Hierbei ist eine Permeation der Cutis und Subcutis erforderlich. Den Hilfsstoffen kann beim Transport des Wirkstoffes zum Wirkort eine ausschlaggebende Rolle zukommen. Daher ist die Bewertung jeder einzelnen galenischen Zubereitung unumgänglich.

Nach den vorliegenden Untersuchungen zu den verschiedenen Substanzen haben die in der Tiefe erreichten Wirkstoffkonzentrationen eine große intra- und interindividuelle Variationsbreite. Dabei wird die Resorptionsrate durch die jeweiligen Eigenschaften der Haut sowie der Trägersubstanz mitbestimmt und kann durch mechanische Faktoren oder Kombination mit hyperämisierenden Substanzen verändert werden. Zudem beeinflusst der aktuelle Funktionszustand der Haut die Permeationsrate.

Zum Nachweis der Eindringtiefe sind Konzentrationsbestimmungen in Gewebeproben hilfreich. Aufgrund der limitierten Permeationstiefe sind systemische toxikologische Risiken nur in Abhängigkeit von der systemischen Verfügbarkeit zu erwarten.

#### Systemische Verfügbarkeit

Die Überprüfung der Wirksamkeit anhand von Konzentrationsverläufen im zentralen Kompartiment hat keine Bedeutung für die derzeitigen topisch angewendeten Antiphlogistika. Im Gegenteil, der Wirkspiegel im Serum kann nur als Abgrenzung zum transdermalen System dienen und als Hinweis auf die mehr oder weniger große Wahrscheinlichkeit unerwünschter, systemischer, toxikologischer Risiken. Topische Antirheumatika dürfen vom Konzept her keine versteckten transdermalen Systeme sein, sonst wäre eine Nutzen/Risiko-Bewertung dieser Anwendungsform grundsätzlich neu zu erarbeiten.

#### Zusammenfassung

Zusammenfassend stellt sich eine präparatebezogene Bewertung von topischen Antirheumatika als sinnvolle Verbesserung gegenüber der wirkstoffbezogenen Beurteilung dar, da Resorptionsverhalten und Wirksamkeit von der Trägersubstanz maßgeblich beeinflusst werden. Klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit müssen als wichtigstes Kriterium nachgewiesen werden, dabei ist der Nachweis für jeden Wirkort sowie für jede galenische Zubereitung separat zu führen, da Extrapolation nur beschränkt möglich ist.

Die Kommission B 2 beabsichtigt, im Rahmen ihrer Aufgabenstellung die Aufbereitung der topischen Antirheumatika nach den skizzierten Richtlinien durchzuführen. Sie stellt diese Richtlinien zur Diskussion, zu der interessierte Kreise hiermit aufgerufen sind. Stellungnahmen sind erbeten an:

Redaktion des Bundesgesundheitsblattes  
Postfach 33 00 13  
W-1000 Berlin 33

bis zum 20. April 1991.