

BILAG II

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR POSITIV UDTALELSE

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Dexamethason Alapis

Dexamethason er et meget stærkt og langtidsvirkende glucokortikoid med ubetydelig natriumretention. Det anvendes hovedsageligt som antiinflammatorisk og immunosuppressivt middel. Virkningsmekanismen opstår via aktivering af glucokortikoidreceptorer, der medfører øget eller nedsat transskription af en række gener, der er involveret i den inflammatoriske proces, især repression af cytokin gentransskription og direkte interaktion mellem glucokortikoidreceptoren og andre transskriptionsfaktorer, som aktiveres ved kronisk inflammation. Da lægemidlet har minimale mineralkortikoide egenskaber, er det ikke egnet som monoterapi til behandling af adrenokortikal insufficiens. Dexamethason har en biologisk halveringstid på 36-54 timer og er derfor egnet ved tilstande, hvor vedvarende glucokortikoid virkning er påkrævet.

Det aktive stof anses for at være "almindeligt anvendt" inden for Den Europæiske Union gennem i hvert fald de seneste 10 år, dets virkning er anerkendt, og det har et acceptabelt sikkerhedsniveau ved brug til visse endokrine og ikke-endokrine lidelser, til visse tilfælde af cerebrale ødemer og til diagnostisk test af adrenokortikal hyperfunktion.

Ansøgningen vedrørende Dexamethason Alapis er derfor udarbejdet i overensstemmelse med artikel 10a i direktiv 2001/83/EF med senere ændringer.

Den berørte medlemsstat, der gjorde indsigelse, påpegede, at der var en mulig alvorlig risiko for folkesundheden, da den mente, at de indsendte data fra litteraturen vedrørende dexamethason-tabletter ikke kunne ekstrapoleres til oral opløsning af dexamethason uden tilstrækkelige brobygningsdata, og at virkning og sikkerhed for Dexamethason Alapis derfor ikke kunne påvises i ansøgningen.

Der blev derfor foretaget en indbringelse for CMD(h), og ansøgeren blev bedt om at fremsende detaljeret litteratur og en kritisk vurdering af virkning og sikkerhed af dexamethason oral opløsning til de ansøgte indikationer. I sit svar fokuserede ansøgeren specifikt på de fremførte betænkeligheder vedrørende brobygningsdata.

Da CMD(h) ikke var nået til enighed i proceduren efter 60 dage, blev proceduren indbragt for CHMP. CHMP vurderede dossieret og de tilgængelige data, herunder de spørgsmål, som den berørte medlemsstat, der havde gjort indsigelse, havde rejst.

Den litteratur, der var indsendt under den decentraliserede procedure, viste, at dexamethason i mere end 40 år har været almindeligt anvendt i klinisk praksis til en række indikationer.

Størstedelen af de indsendte data til støtte for virkning og sikkerhed ved dexamethason til de ansøgte indikationer er hentet fra tabletformuleringer. Disse svarer til mere end 180 rapporter fra litteraturen (randomiserede kliniske undersøgelser (RCT), evalueringer, monografier (Martindale m.v.)). Der foreligger således en meget stor mængde data for virkning og sikkerhed for lægemiddelstoffet dexamethason. Desuden er nogle få rapporter fra litteraturen (kliniske undersøgelser (CT)) vedrørende sikkerhed og virkning af dexamethason som oral opløsning/syrup indsendt til følgende ansøgte indikationer:

- Behandling af ikke-endokrine tilstande, som responderer på kortikosteroider
- Astma
- Forebyggelse af kvalme og opkastning og behandling af cancer med onkolytiske midler, der har stærk emetisk effekt.

De tilgængelige data i litteraturen vedrørende de forskellige indgivelsesveje for den samme behandling viser, at dexamethason har samme virkning via alle indgivelsesveje.

Den indsendte bibliografi blev anset for at være tilstrækkelig til støtte for den anerkendte brug af stoffet dexamethason i forskellige tabletformuleringer. Desuden viste den, at dexamethason har et bredt terapeutisk indeks.

De data fra litteraturen, som ansøgeren fremlagde, viste, at der ikke var nogen signifikant forskel i biotilgængelighed ved tabletformuleringer med umiddelbar frigivelse og eliksirformuleringer med dexamethason (uanset hvilken eliksirformulering der blev anvendt). Det begrænsede antal offentliggjorte undersøgelser, hvor en opløsningsformulering blev anvendt, brugte endvidere en dosering, der svarede til tabletformuleringen.

Eliksirer er sødede orale opløsninger baseret på vand og alkohol, der er særligt formuleret til oral brug hos spædbørn og børn (Strickley, 2004). Fra et farmaceutisk perspektiv er eliksirer derfor en type af orale opløsninger og forventes at opføre sig sådan in vivo.

CHMP konkluderede derfor, at virkning og sikkerhed ved dexamethason som aktivt stof i de ansøgte terapeutiske indikationer er tilstrækkeligt påvist i den fremlagte litteratur.

Da ingen af artiklerne om de fremlagte undersøgelser imidlertid indeholdt information om sammensætningen af de undersøgte sirupper, eliksirer og orale opløsninger med dexamethason, blev der udtrykt betænkeligheder med hensyn til, hvorvidt disse data kunne betragtes som tilstrækkelige til at udgøre en brobygning mellem tabletterne og den orale formulering, som der blev ansøgt om.

Ansøgeren blev derfor under den decentrale procedure og under indbringelsesproceduren for CMD(h) anmodet om yderligere data (eller fyldestgørende begrundelse for manglende data) til brobygning mellem de bibliografiske data og det foreslåede lægemiddel.

Som begrundelse for, at ansøgeren ikke fremlagde en bioækvivalensundersøgelse som brobygning mellem de indsendte data for tabletformuleringen og formuleringen for den orale opløsning i ansøgningen, blev der ansøgt om dispensation for bioækvivalensundersøgelse baseret på BCS (Biopharmaceutics Classification System).

Hensigten med den BCS-baserede tilgang med dispensation fra bioækvivalensundersøgelse er at reducere bioækvivalensundersøgelserne in vivo.

In vivo-bioækvivalensundersøgelser kan være undtaget, hvis en antagelse af, at virkningen in vivo er ækvivalent, kan begrundes fuld ud med tilstrækkelige in vitro-data.

I henhold til "Guideline on the investigation of bioequivalence, Appendix II" (retningslinjer for undersøgelse af bioækvivalens, bilag II) (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr) kan der kun ansøges om BCS-baseret dispensation fra bioækvivalensundersøgelse ved lægemiddelstoffer med høj opløselighed og kendt human absorption, som anses for ikke at have et snævert terapeutisk indeks.

Det meste af den litteratur, der er fremlagt af ansøgeren, vedrørte indgift af en oral, fast doseringsform, dvs. tabletter. For at ekstrapolere data for virkning og sikkerhed fra disse undersøgelser til formuleringen af den orale opløsning, som der er ansøgt om, fremlagde ansøgeren data, som viste, at uanset formuleringen af den orale opløsning med umiddelbar frigivelse (tablet eller opløsning) svarede denne til dexamethasons biotilgængelighed for så vidt angår omfang og hastighed.

Ansøgeren indsendte data om dexamethasons opløselighed, absorption og permeabilitet under den decentrale procedure og indbringelsesproceduren for CMD(h) for at vise, at Dexamethason Alapis opfylder alle kriterier for en BCS-baseret dispensation for bioækvivalensundersøgelse.

Selvom det i "Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr)" anføres, at "bioækvivalensundersøgelser er påkrævet i de tilfælde, hvor forsøgslægemidlet er en oral opløsning, som er beregnet til at være bioækvivalent med en anden oral doseringsform til

umiddelbar frigivelse", blev ansøgningen om en BCS-baseret dispensation for bioækvivalensundersøgelse som brobygning mellem data fra forskellige lægemiddelformer anset for at være tilstrækkeligt begrundet ud fra et videnskabeligt synspunkt gennem fremlæggelse af data for test af parallel artificiel membranpermeabilitet (PAMPA), data fra litteraturen og data om opløsning, som påviser, at lægemiddelstoffet dexamethason har biofarmaceutiske karakteristika i BCS-klasse I/II, og at hjælpestofferne ikke har nogen utilsigtet virkning på biotilgængeligheden.

CHMP var derfor enig i, at de bibliografiske data, som blev fremlagt som støtte for ansøgningen, viser, at det dexamethasonnatriumfosfat, som bruges i den orale opløsning, er almindeligt anvendt, og at en bioækvivalensundersøgelse ikke er nødvendig for at vise relevansen af den litteratur, der er anvendt som støtte for den pågældende lægemiddelform.

Styrken og kvaliteten af den evidens, der er indhentet fra ovennævnte information, blev anset for at være tilstrækkelig for et lægemiddel med et veldokumenteret og bredt terapeutisk indeks som dexamethason.

Produktresuméet, som blev indhentet under behandlingen i koordinationsgruppen, blev anset for i tilstrækkelig grad at imødegå betænkelighederne ved dette lægemiddels sikkerhed.

Begrundelser for positiv udtalelse

Ud fra følgende betragtninger:

- ansøgeren har fremlagt tilstrækkelige data fra litteraturen til at påvise, at dexamethason er almindeligt anvendt,
- dexamethasons virkning og sikkerhed er tilstrækkeligt påvist til de ansøgte indikationer,
- ansøgeren har fremlagt tilstrækkelige data til brobygning mellem tabletformuleringen og formuleringen af den orale opløsning -

anbefaler CHMP, at der udstedes markedsføringstilladelse(r), for hvilke(n) produktresumé, etikettering og indlægsseddel bevarer som i de endelige udgaver, der blev fastlagt under koordinationsgruppens procedure som nævnt i bilag III til denne udtalelse.