

ANHANG II

***WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR EIN
BEFÜRWORDENDES GUTACHTEN***

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Dexamethason Alapis

Dexamethason ist ein hoch potentes und lang wirkendes Glukokortikoid mit vernachlässigbaren natriumretinierenden Eigenschaften. Es wird hauptsächlich als Entzündungshemmer oder Immunsuppressivum angewendet. Der Wirkungsmechanismus wird über die Aktivierung von Glukokortikoidrezeptoren vermittelt, die zur gesteigerten oder verminderten Transkription einer Reihe von Genen führt, die am Entzündungsprozess beteiligt sind. Die Aktivierung führt insbesondere zur Unterdrückung der Transkription von Zytokin-Genen, und zur direkten Interaktion zwischen dem Glukokortikoidrezeptor und anderen Transkriptionsfaktoren, die bei chronischen Entzündungen aktiviert sind. Da das Arzneimittel nur minimale mineralkortikoide Eigenschaften hat, ist es nicht als Monotherapie zur Behandlung von adrenokortikaler Insuffizienz geeignet. Dexamethason hat eine biologische Halbwertszeit von 36-54 Stunden und ist daher bei Zuständen geeignet, bei denen eine kontinuierliche glukokortikoide Wirkung erforderlich ist.

Dieser Wirkstoff gilt seit mindestens 10 Jahren in der Europäischen Union als „allgemein medizinisch verwendeter“ Wirkstoff mit anerkannter Wirksamkeit und annehmbarem Grad an Sicherheit in der Anwendung bei bestimmten endokrinen und nicht endokrinen Störungen, in bestimmten Fällen von Hirnödemen und zur diagnostischen Prüfung auf adrenokortikale Überfunktion.

Der Antrag für Dexamethason Alapis wurde deshalb gemäß Artikel 10a der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung gestellt.

Der Einspruch einlegende betroffene Mitgliedstaat brachte eine potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit vor, da nach seiner Auffassung die Literaturdaten über Dexamethason Tabletten, die eingereicht worden waren, nicht ohne geeignete Überbrückungsdaten auf Dexamethason Lösung zum Einnehmen extrapoliert werden könnten, weshalb die Wirksamkeit und Sicherheit von Dexamethason Alapis in dem Antrag nicht nachgewiesen werden konnte.

Daher wurde in der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel (CMD(h)) ein Befassungsverfahren eingeleitet, und der Antragsteller wurde aufgefordert, ausführliche Literatur und eine kritische Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dexamethason Lösung zum Einnehmen für die beantragten Indikationen vorzulegen. Der Antragsteller konzentrierte sich in seiner Antwort speziell auf die vorgebrachten Bedenken bezüglich der Überbrückungsdaten.

Da bis zum 60. Tag des CMD(h)-Verfahrens keine Einigung erzielt werden konnte, wurde der CHMP damit befasst. Der CHMP bewertete das Dossier und die verfügbaren Daten, einschließlich der vom Einspruch einlegenden Mitgliedstaat vorgebrachten Fragen.

Die im dezentralisierten Verfahren eingereichte Literatur ergab, dass Dexamethason seit mehr als 40 Jahren für eine Reihe von Indikationen allgemein in der klinischen Praxis verwendet wird.

Die meisten eingereichten Daten zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Dexamethason in den beantragten Indikationen wurden mit Tablettenformulierungen gewonnen. Es handelt sich um mehr als 180 veröffentlichte Berichte (randomisierte klinische Studien [RCT], Übersichten, Monographien [Martindale usw.]). Deshalb existiert eine große Menge von Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten für den Arzneistoff Dexamethason. Außerdem wurden einige veröffentlichte klinische Studien über die Wirksamkeit und Sicherheit von Dexamethason in Lösung zum Einnehmen/Sirup für die folgenden beantragten Indikationen vorgelegt:

- Behandlung von nicht endokrinen Erkrankungen, die auf Kortikosteroide ansprechen

- Asthma
- Prävention von Übelkeit und Erbrechen sowie Behandlung von Krebs mit Onkolytika, die eine schwere emetische Wirkung haben.

Die verfügbaren Literaturdaten zu verschiedenen Arten der Anwendung für ein und dieselbe Indikation zeigen, dass Dexamethason bei jeder Art der Anwendung gleich wirksam ist.

Die vorgelegte Bibliographie wurde als ausreichend erachtet, um die allgemeine medizinische Verwendung des Arzneistoffes Dexamethason in verschiedenen Tablettenformulierungen zu belegen. Außerdem zeigte sie, dass Dexamethason einen breiten therapeutischen Index hat.

Die vom Antragsteller vorgelegten Literaturdaten zeigten, dass keine signifikanten Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zwischen Tablettenformulierungen mit sofortiger Wirkstofffreisetzung und Elixierformulierungen von Dexamethason (unabhängig von der verwendeten Elixierformulierung) bestehen. Zudem wurde in der begrenzten Zahl der veröffentlichten Studien mit Lösungsformulierung eine ähnliche Dosierung wie bei der Tablettenformulierung angewendet.

Elixiere sind gesüßte hydroalkoholische Lösungen zum Einnehmen, die speziell für die orale Anwendung bei Säuglingen und Kindern formuliert sind (Strickley, 2004). Daher sind Elixiere aus pharmazeutischer Sicht eine bestimmte Art von Lösungen zum Einnehmen, und es ist davon auszugehen, dass sie sich in vivo wie solche verhalten.

Der CHMP gelangte deshalb zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Dexamethason-Wirkstoff in den beantragten Anwendungsgebieten durch die vorgelegte Literatur hinreichend nachgewiesen worden war.

Da jedoch in allen Fachartikeln über die Studien die Angaben zur Zusammensetzung des untersuchten Dexamethason-Sirups, des Elixiers oder der Lösung zum Einnehmen fehlten, kamen Bedenken darüber auf, ob diese Daten als ausreichend für die Überbrückung zwischen Tabletten und der beantragten oralen Formulierung betrachtet werden könnten.

Deshalb wurden im dezentralisierten Verfahren und in der Befassung der CMD(h) zusätzliche Überbrückungsdaten (oder eine vollständige Begründung für deren Fehlen) zwischen den bibliographischen Daten und dem beantragten Arzneimittel vom Antragsteller angefordert.

Als Rechtfertigung der Nichtvorlage einer Bioäquivalenzstudie zur Überbrückung der eingereichten Daten für die Tablettenformulierung und die beantragte Lösung zum Einnehmen beantragte der Antragsteller einen auf das biopharmazeutische Klassifikationssystem (BCS) gestützten Biowaiver.

Das Konzept des BCS-gestützten Biowaiwers soll die erforderlichen In-vivo-Bioäquivalenzstudien reduzieren. In-vivo-Bioäquivalenzstudien können erlassen werden, wenn durch geeignete In-vitro-Daten die Annahme der Äquivalenz im In-vivo-Verhalten begründet werden kann.

Gemäß Anhang II der „Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr)“ (Leitlinie zur Untersuchung der Bioäquivalenz) ist die Beantragung eines BCS-gestützten Biowaiwers auf stark lösliche Arzneistoffe mit bekannter Resorption beim Menschen beschränkt. Außerdem dürfen diese Arzneistoffe keinen engen therapeutischen Index haben.

Die meiste Literatur, die der Antragsteller vorlegte, betraf die Anwendung einer oralen festen Darreichungsform, d. h. einer Tablette. Um die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten dieser Studien auf die beantragte Lösung zum Einnehmen zu extrapolieren, legte der Antragsteller Daten vor, die zeigten, dass die Bioverfügbarkeit (Grad und Geschwindigkeit der Resorption) von Dexamethason unabhängig von der Art der oralen Formulierung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung (Tablette oder Lösung) ähnlich war.

Im dezentralisierten Verfahren und bei der Befassung der CMD(h) legte der Antragsteller Daten über die Löslichkeit, Resorption und Permeabilität von Dexamethason vor, um nachzuweisen, dass Dexamethason Alapis alle Kriterien für einen BCS-gestützten Biowaiver erfüllt.

Obwohl die „Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr)“ besagt, dass „in den Fällen, in denen das Prüfartzneimittel eine Lösung zum Einnehmen ist, die mit einer anderen oralen Darreichungsform zur sofortigen Wirkstofffreisetzung bioäquivalent sein soll, Bioäquivalenzstudien erforderlich“ sind, wurde der Antrag auf einen BCS-gestützten Biowaiver zur Datenüberbrückung von verschiedenen Arzneiformen als aus wissenschaftlicher Sicht ausreichend begründet angesehen, da die vorgelegten Daten eines Permeabilitätsassays mit künstlicher Membran (PAMPA), Literatur- und Auflösungsdaten belegen, dass der Wirkstoff Dexamethason biopharmazeutische Merkmale der BCS-Klasse I/III aufweist und die sonstigen Bestandteile die Bioverfügbarkeit nicht beeinträchtigen.

Deshalb war sich der CHMP einig, dass die zur Stützung des Antrags vorgelegten bibliographischen Daten die allgemeine medizinische Verwendung des in der Lösung zum Einnehmen verwendeten Wirkstoffes Dexamethason-Natriumphosphat belegen und dass keine Bioäquivalenzstudie erforderlich war, um die Relevanz der verwendeten Literatur für die betroffene Darreichungsform nachzuweisen.

Die Beweiskraft und Qualität der aus den obigen Informationen gewonnenen Belege wurde für ein Arzneimittel wie Dexamethason mit einem gut etablierten und breiten therapeutischen Index als ausreichend betrachtet.

Die im Verfahren der Koordinierungsgruppe erreichte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels berücksichtigt nach Ansicht des CHMP hinreichend die Sicherheitsbedenken für dieses Arzneimittel.

Begründung für das befürwortende Gutachten

In Erwägung folgender Gründe:

- Der Antragsteller legte ausreichende Literaturdaten zum Nachweis der allgemeinen medizinischen Verwendung von Dexamethason vor;
- Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dexamethason in den beantragten Indikationen wurde ausreichend nachgewiesen;
- Der Antragsteller legte geeignete Überbrückungsdaten zwischen der Tablettenformulierung und der Lösung zum Einnehmen vor;

empfiehlt der CHMP die Erteilung der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen von Dexamethason Alapis, dessen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage in der endgültigen Version bleiben, die im Verfahren der Koordinierungsgruppe erreicht wurde und in Anhang III dieses Gutachtens enthalten ist.