

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR HET POSITIEVE ADVIES

Wetenschappelijke conclusies

Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Dexamethasone Alapis

Dexamethason is een uiterst krachtig en langwerkend glucocorticoïd met verwaarloosbare natriumretinerende eigenschappen. Het wordt in principe als ontstekingsremmend middel gebruikt. Het werkingsmechanisme komt tot stand via de activering van glucocorticoïdreceptoren, die de transcriptie doen toe- of afnemen van een aantal genen die een rol spelen bij het ontstekingsproces, met name de onderdrukking van transcriptie van het cytokine-gen en de directe interactie tussen de glucocorticoïdreceptor en andere transcriptiefactoren die bij chronische ontsteking worden geactiveerd. Omdat het geneesmiddel slechts minimale mineralocorticoïde eigenschappen heeft, is het niet geschikt als monotherapie voor de behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie. Dexamethason heeft een biologische halveringstijd van 36 - 54 uur en is daarom geschikt in omstandigheden waarin continue glucocorticoïde werking is vereist.

Deze werkzame stof wordt geacht al minstens 10 jaar als “voldoende bewezen” in de Europese Gemeenschap te worden gebruikt, met algemeen erkende werkzaamheid en een acceptabel veiligheidsniveau in geval van toepassing bij bepaalde endocriene en non-endocriene aandoeningen, in bepaalde gevallen van cerebraal oedeem en voor diagnostisch onderzoek van hyperfunctie van de bijnier.

De aanvraag voor Dexamethasone Alapis vond daarom plaats conform artikel 10 bis van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd.

De betrokken lidstaat die bezwaar maakte, wees op een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid, omdat deze van mening was dat de ingediende literatuurgegevens over dexamethasontabletten niet zonder deugdelijke overbruggingsgegevens naar dexamethason orale oplossing konden worden geëxtrapoleerd, en de werkzaamheid en veiligheid van Dexamethasone Alapis daarom niet kon worden aangetoond in de aanvraag.

Als gevolg hiervan vond een verwijzing plaats naar de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) en werd de aanvrager verzocht om uitvoerige literatuur en een kritische beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid te overleggen van dexamethason orale oplossing bij de indicaties waarvoor de aanvraag werd ingediend. De aanvrager richtte zich in zijn reactie specifiek op de zorgen die waren gerezen met betrekking tot overbruggingsgegevens.

Op dag 60 van de procedure van de Coördinatiegroep werd de procedure naar het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) verwezen, omdat geen overeenstemming kon worden bereikt. Het CHMP beoordeelde het dossier en de beschikbare gegevens, met inbegrip van de kwesties die door de betrokken lidstaat aan de orde waren gesteld.

Uit de literatuur die tijdens de gedecentraliseerde procedure werd ingediend, bleek dat dexamethason al meer dan 40 jaar op grote schaal in de klinische praktijk wordt gebruikt voor een aantal indicaties.

Het merendeel van de ingediende gegevens die de werkzaamheid en veiligheid van dexamethason voor de aangevraagde indicaties ondersteunen, was verkregen met tabletformuleringen. Het betreft hier meer dan 180 literatuurrapporten (van gerandomiseerde klinische proeven), overzichtsartikelen en monografieën (Martindale enz.). Er bestaat daarom een enorme hoeveelheid gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van dexamethason als farmaceutische stof. Daarnaast werden enkele literatuurrapporten (van gecontroleerde studies) over de werkzaamheid en veiligheid van dexamethason in een orale oplossing/siroop ingediend, voor de volgende aangevraagde indicaties:

- behandeling van non-endocriene aandoeningen die op corticosteroïden reageren;
- astma;
- preventie van misselijkheid en braken en behandeling van kanker met oncolytica die een sterk emetische werking hebben.

Uit de literatuurgegevens die beschikbaar zijn over de verschillende toedieningswegen voor dezelfde behandeling blijkt dat dexamethason via elke toedieningsweg even effectief is.

De overgelegde bibliografie werd toereikend geacht om het voldoende bewezen gebruik van de stof dexamethason in verschillende tabletformuleringen te ondersteunen. Tevens bleek uit de bibliografie dat dexamethason een brede therapeutische index heeft.

De literatuurgegevens die door de aanvrager werden ingediend, lieten zien dat er geen significante verschillen bestaan tussen de biologische beschikbaarheid van tabletformuleringen met onmiddellijke afgifte en elixirformuleringen van dexamethason (ongeacht welke elixirformulering wordt gebruikt). Daarnaast werd in het kleine aantal gepubliceerde studies waarin een oplossing werd gebruikt, dezelfde dosering gebruikt als voor de tabletformulering.

Elixirs zijn gezoete hydro-alcoholische orale oplossingen die speciaal voor oraal gebruik door (kleine) kinderen zijn ontworpen (Strickley, 2004). Vanuit farmaceutisch perspectief is een elixir dan ook een soort orale oplossing die zich naar verwachting in vivo als zodanig zal gedragen.

Het CHMP kwam daarom tot de conclusie dat de werkzaamheid en veiligheid van de werkzame stof dexamethason voor de aangevraagde therapeutische indicaties in voldoende mate was aangetoond door de overgelegde literatuur.

Omdat in alle artikelen over de ingediende studies informatie over de samenstelling van de dexamethasosiroop, elixir of orale oplossing ontbreekt, bestond er enige twijfel of deze gegevens toereikend konden worden geacht om de gegevens van de tabletten te kunnen extrapoleren naar de orale formulering waarvoor de aanvraag werd ingediend.

De aanvrager werd tijdens de gedecentraliseerde verwijsprocedure en de verwijsprocedure van de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) dan ook verzocht om aanvullende gegevens te overleggen (of de afwezigheid daarvan grondig te motiveren) ter overbrugging van de bibliografische gegevens en het voorgestelde farmaceutische product in kwestie.

Als rechtvaardiging voor het niet indienen van een bio-equivalentiestudie die de ingediende gegevens over de tabletformulering en de orale oplossing waarvoor de aanvraag werd ingediend overbrugt, vroeg de aanvrager een op het Biofarmaceutische Classificatiesysteem (BCS) gebaseerde ontheffing aan voor bio-equivalentieonderzoek ("biowaiver").

De op het BCS gebaseerde ontheffing is bedoeld om het aantal in-vivo-bio-equivalentiestudies te verminderen. Er kan een ontheffing voor in-vivo-bio-equivalentieonderzoek worden verleend indien op grond van toereikende in-vitrogegevens kan worden aangenomen dat er in vivo equivalentie zal bestaan.

Conform aanhangsel II van de richtlijn betreffende het onderzoek van bio-equivalentie (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr) kan een op het BCS gebaseerde ontheffing uitsluitend worden aangevraagd voor zeer oplosbare geneesmiddelen met bekende humane absorptie die worden geacht geen smalle therapeutische index te hebben.

De literatuur die door de aanvrager werd ingediend, had voor het grootste deel betrekking op de toediening van een orale vaste toedieningsvorm, d.w.z. een tablet. Om de gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid uit deze studies te kunnen extrapoleren naar de orale oplossing waarvoor de aanvraag werd ingediend, overlegde de aanvrager gegevens die lieten zien dat de

biologische beschikbaarheid van dexamethason in termen van de mate en snelheid van absorptie gelijk was, ongeacht de orale formulering met onmiddellijke afgifte (tablet of oplossing) die werd gebruikt.

De aanvrager overlegde tijdens de gedecentraliseerde verwijspprocedure en de verwijspprocedure van de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) gegevens over de oplosbaarheid en over de absorptie en permeabiliteit van dexamethason, om aan te tonen dat Dexamethasone Alapis aan alle criteria voor een op het BCS gebaseerde ontheffing voor bio-equivalentieonderzoek voldoet.

In de richtlijn betreffende het onderzoek van bio-equivalentie (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr)” staat dat in die gevallen waarin het te testen geneesmiddel een orale oplossing is die is bedoeld om bio-equivalent te zijn aan een andere orale toedieningsvorm met onmiddellijk afgifte, bio-equivalentiestudies zijn vereist. De aanvraag voor een op het BCS gebaseerde ontheffing voor bio-equivalentieonderzoek om de gegevens van verschillende farmaceutische vormen te overbruggen werd echter vanuit wetenschappelijk oogpunt voldoende onderbouwd geacht, door overlegging van gegevens over de permeabiliteitstest met parallelle artificiële membranen (PAMPA), literatuur en oplossingsdata, die aantonen dat het geneesmiddel dexamethason biofarmaceutische kenmerken van BCS-klasse I/III heeft en dat de hulpstoffen geen negatieve invloed op de biologische beschikbaarheid hebben.

Het CHMP besloot dan ook dat de bibliografische gegevens die ter ondersteuning van de aanvraag waren ingediend, aantonen dat het gebruik van dexamethasonnatriumfosfaat, dat in de orale oplossing wordt gebruikt, voldoende bewezen is en dat geen bio-equivalentieonderzoek nodig was om de relevantie aan te tonen van de literatuur die ter ondersteuning van de desbetreffende farmaceutische vorm was ingediend.

De kracht en kwaliteit van het bewijsmateriaal dat uit bovenstaande informatie werd verzameld, werd toereikend geacht voor een geneesmiddel met een voldoende bewezen en brede therapeutische index, zoals dexamethason.

Men was van mening dat de zorgen met betrekking tot de veiligheid van dit geneesmiddel adequaat aan de orde worden gesteld in de Samenvatting van de productkenmerken, die tijdens de procedure van de coördinatiegroep werd overeengekomen.

Redenen voor het positieve advies

Overwegende dat

- de aanvrager voldoende literatuurgegevens heeft ingediend die aantonen dat het gebruik van dexamethason voldoende bewezen is,
- de werkzaamheid en veiligheid van dexamethason toereikend zijn aangetoond voor de aangevraagde indicaties,
- de aanvrager deugdelijke overbruggingsgegevens tussen de tabletformulering en de orale oplossing heeft overgelegd,

adviseert het CHMP de vergunning(en) te verlenen voor het in de handel brengen van Dexamethasone Alapis, waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter blijven zoals ze zijn geformuleerd in de definitieve versies die zijn overeengekomen tijdens de procedure van de Coördinatiegroep, zoals weergegeven in bijlage III van dit advies.