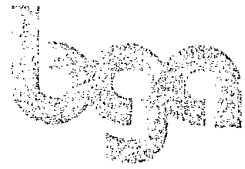


Bundesgesundheitsamt

Durchschrift

^{G 10 1.3}
für ~~GZS 11 ...~~ (PRB):



^{G 10 1.3}
~~GZS 11 ...~~ (PRB) zur Kenntnis.

Bundesgesundheitsamt, Postfach 330013, D-1000 Berlin 33

Mit Postzustellungsurkunde

Heinrich Mack Nachf.
Chem.-pharm. Fabrik
Pfizerstraße 1

7500 Karlsruhe 1

Bundesgesundheitsamt
Postanschrift:
Postfach 33 00 13
D-1000 Berlin 33
TTX-Nr. (17) 304062 BGESA
Telex: 10301 4502 237

Wir bitten, alle Zuschriften an das BGA nicht an Einzelpersonen zu richten.

Ihre Zeichen und Nachricht vom

Gesch.-Z.: Bitte bei Antwort angeben

Telefon: (030) 4502 - 0 Berlin

22. Nov. 1991

15.07.1991

G I 12-7143-
02-118879/80;
118882/83;
118885/86;
118888/89

4502 1321

Antrag auf Zulassung der Arzneimittel
Sertralin Mack 50/100 mg, Kapseln u. Filmtabletten
Sertral 50/100, Kapseln und Filmtabletten
Bearb.-Nrn.: 118879/80; 118882/83; 118885/86; 118888/89

Sehr geehrte Damen und Herren,

den vorbezeichneten Arzneimitteln wird die Zulassung versagt.
Die Versagung wird wie folgt begründet:

Gemäß § 25 Abs. 4 AMG hat das Bundesgesundheitsamt die Zulassung eines Arzneimittels zu versagen, wenn den Mängeln des Antrags nicht innerhalb einer angemessenen Frist abgeholfen wird.

Die Ihnen mit Mängelbericht G I 12-7143-02 vom 27.03.1991 mitgeteilten Beanstandungen sind zum gesetzten Termin (30.07.1991) nur zum Teil beseitigt worden. Die nicht behobenen Mängel sind in der Anlage zu diesem Bescheid aufgeführt. Da die Mängel bereits Gegenstand der 1. Phase waren, wird von einer Anhörung abgesehen.

Die Kosten ergeben sich aus dem beiliegenden Kostenbescheid.

- 2 -

Besucheranschriften:
Bundesgesundheitsamt
Thielallee 88 - 92
D - 1000 Berlin 33

Robert Koch-Institut
Nordufer 20
D - 1000 Berlin 65

Institut für Wasser-,
Boden- und Lufthygiene
Cottensplatz 1
D - 1000 Berlin 33

Max von Pettenkofer-
Institut
Unter den Eichen 82-84
D - 1000 Berlin 45

Institut für Sozialmedizin
und Epidemiologie
General-Pape-Straße 62-66
D - 1000 Berlin 42

Institut für Veterinär-
medizin
Thielallee 88 - 92
D - 1000 Berlin 33

Institut für Arzneimittel
Seestraße 10
D - 1000 Berlin 65

Rechtsbehelfsbelehrung:

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Bundesgesundheitsamt - Institut für Arzneimittel -, Seestr. 10, 1000 Berlin 65, schriftlich oder zur Niederschrift einzulegen.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Gez.

Dr. U. Schmidt

Anlagen

Durchschrift

Anlage zum Versagungsbescheid für

Sertralin Mack 50/100 mg, Kapseln und Filmtabletten
Sertral 50/100 mg, Kapseln und Filmtabletten

Die Zulassungsanträge weisen folgende Mängel auf:

Das Arzneimittel ist nicht nach dem derzeit gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis ausreichend geprüft worden (§ 25 Abs. 2 Nr. 2 AMG).

Aus den o. g. Gründen sind die Zulassungen gemäß § 25 Abs. 4 AMG zu versagen.

Begründung:

1. Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit

1.1 Das Anwendungsgebiet "zur Behandlung von Depressionen" ist nicht hinreichend belegt.

1.1.1 Fehlender Wirksamkeitsnachweis an stationären Patienten

Nach wie vor fehlen Studien, die den Wirksamkeitsnachweis im stationären Behandlungsmilieu erbringen. Dies stellt ein grundsätzliches Zulassungshindernis dar.

Im Gegenteil: Die vorgelegte placebokontrollierte Studie 101 an insgesamt immerhin 122 Patienten erbringt ein negatives Ergebnis.
Das gleiche gilt für Studie 310 und 174 Patienten.

Daß Design und Power der vorgelegten Studien mit negativer Evidenz nicht ausreichend waren, wie der Antragsteller darlegt, ist eben ein entscheidender Mangel der klinischen Prüfplanung (und damit ein Problem des Antragstellers) und kann hier keinesfalls als Entlastung angeführt werden.

Die adäquate biometrische Planung von Anfang an wäre auch hier notwendig gewesen. (Wir verweisen hier auch auf Punkt 4.3 der EG-GCP-Richtlinien, in der unsere Auffassung von der Bedeutung statistischer Prüfplanung noch einmal erneut auf EG-Ebene unterstrichen wird.)

Richtig ist, daß therapeutische Gewohnheiten sich von Land zu Land unterscheiden. Für die Zulassung eines Antidepressivums in der Bundesrepublik Deutschland wird die Vorlage von auch im stationären Behandlungsmilieu erhobenen Daten für bedeutsam gehalten, da hier die stationäre Behandlung depressiver Patienten - anders als z. T. in anderen Ländern - eine erhebliche Rolle spielt.

Es ist nicht auszuschließen, daß stationäre Patienten eine andere Grundgesamtheit darstellen als ambulante, d. h. daß sie sich in wesentlichen, den Therapieverlauf mitbestimmenden Faktoren von ambulanten Patienten unterscheiden. Neben der Schwere der Depression können zum Beispiel Suizidalität oder Therapieresistenz eine stationäre Aufnahme erfordern. Auch psychosoziale Bedingungen können zur Aufnahme führen. Nach Aufnahme können dann Milieuvvariablen in nicht bekannter Weise den gesamten Therapieverlauf mitgestalten.

Ein wirksames Antidepressivum hat sich hier (verglichen mit Placebo) gegen eine Vielzahl intervenierender Einflußfaktoren durchzusetzen - angefangen von der Entlastung des Patienten durch Herausnahme aus einem unter Umständen belastenden häuslichen Milieu bis hin zu den täglichen Gesprächskontakten mit einem multiprofessionellen therapeutischen Team. Ein schwach wirksames Antidepressivum wird hier Schwierigkeiten haben, sich - unter sonst gleichen Bedingungen - von Placebo abzuheben.

Liegt kein hinreichender in diesem therapeutischen Setting erbrachter Wirksamkeitsnachweis vor, so fehlt ein wesentlicher Bestandteil einer Prüfung nach dem "Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse".

Was die Akzeptanz placebokontrollierter Studien in dieser Indikation angeht, ist auch in Deutschland ein klarer Umdenkungsprozeß festzustellen, insofern als es inzwischen als unethischer angesehen wird, ein Arzneimittel auf den Markt zu lassen, bevor die Dokumentation eine hinreichend sichere Urteilsbildung erlaubt.

Bezüglich der Risiken bei bestehender Suizidalität äußern sich die EG-Richtlinien sehr eindeutig dahingehend, daß eine strenge Überwachung der Patienten in spezialisierten Einrichtungen angeraten wird.

1.1.2 Fehlende Bestimmung der minimal effektiven Dosis

Eine geringere Dosis als 50 mg wurde nicht untersucht; die minimal wirksame Dosis ist nicht bestimmt. Dies gilt insbesondere auch für die Behandlung älterer Patienten.

Dies wurde zuvor bemängelt; die Antwort des Antragstellers ist unbefriedigend. Die Risiken, daß nach Marktzulassung zu viele Patienten mit unnötig hohen Dosen behandelt werden, sind in jedem Fall größer als die Schwierigkeiten in klinischen Prüfungen, wo etwaige ethische Bedenken durch entsprechende Drop-out-Kriterien (wegen mangelnder Wirksamkeit) ausgeräumt werden können.

1.2 Der Indikationsanspruch Rezidivprophylaxe ("Bei Fortsetzung der Behandlung vermindert Sertralin ... ein erneutes Auftreten depressiver Episoden") ist nicht hinreichend belegt.

Die Studie Nr 320 kann lediglich deskriptiv zur Dokumentation der Wirksamkeit einer Erhaltungstherapie bei ambulanten Patienten (und damit ergänzend zum Beleg des Anwendungsgebietes "Behandlung von Depressionen" im ambulanten Behandlungsmilieu) herangezogen werden.

Die EG-Richtlinien legen sehr klar dar, daß Daten zur Erhaltungstherapie einen integralen Bestandteil des Wirksamkeitsnachweises darstellen.

"Medium term studies are required to confirm the efficacy" (so die EG-Richtlinie) - eben weil eine antidepressive Behandlung nie sofort nach Wirkeintritt abgebrochen wird.

Der Nachweis der Wirksamkeit in der Rezidivprophylaxe stellt eine gesonderte zusätzliche Indikation dar. (Eben darum siedeln die EG-Richtlinien entsprechende Studien auch wahlweise in der Phase IV an, nachdem zunächst die Zulassung zur Behandlung der Depression erteilt wurde.)

Gefordert sind hier kontrollierte Studien über 1 - 2 Jahre Dauer - orientiert an den dokumentierten Intervallen bzw. Häufigkeiten vorangegangener Episoden bei phasisch-rezidivierenden Depressionen, wobei - wie bereits in der Stellungnahme I. Phase dargelegt - streng sämtliche Anforderungen an konfirmatorische Studien (u. a. Definition des Rückfalls!) zu erfüllen sind.

Deskriptive ex post-Exegesen - wie im vorliegenden Fall der Studie 320 - können hier nicht akzeptiert werden.)

Im übrigen würde man hier - wie bei jeder neuen Indikation - ganz abgesehen von den benannten Mängeln grundsätzlich immer auch eine Replikation durch eine zweite unabhängige Studie fordern, ebenso wie mehr Langzeit-Verträglichkeitsdaten.

1.3 Zur nachgereichten kanadischen Studie Sertralin vs. Imipramin

Auch diese Untersuchung erfüllt angesichts der geringen (für eine Äquivalenzaussage unzureichenden) Fallzahlen und der (auch von uns bereits ohne Kenntnis des Protokolls vermuteten) Tatsache "that the protocol was not sufficiently specific in defining the prime efficacy variables and methods of analysis" (wie der Antragsteller schreibt) nicht die Kriterien, die wir an konfirmatorische Studien anlegen.

Wir werten diese Studie unterstützend zur Dokumentation der Wirksamkeit einer Erhaltungstherapie ambulanter Patienten.

Darüber hinaus bestehen noch folgende Mängel, die bei erneuter Antragstellung auch ausgeräumt werden müssen:

1. Es ist eine Studie an Patienten mit Leberinsuffizienz vorzulegen.
 - 1.1 Absolute Bioverfügbarkeit und first pass Effekt sind unbekannt. Ebenso fehlen präzise Daten zur Clearance und zum Verteilungsvolumen.
 - 1.2 Die Wechselwirkungen mit Lithium sind unzureichend untersucht. Hier besteht Anlaß zu erheblichen Sicherheitsbedenken. Dies gilt insbesondere für den Fall, daß Patienten mit phasisch rezidivierenden Depressionen mit Sertralin behandelt werden sollen.
 - 1.3 Ein Absinken der Leukozytenzahlen wurde beobachtet. Drei Patienten brachen deswegen ab; der Zusammenhang gilt als möglich; prüfstatistische Vergleiche mit dem einen Placebo-Abbruch aus gleichem Grund sind nicht möglich. Der Befund bedarf der Klärung.
 - 1.4 Im Hinblick auf die Induktion von Cytochrom-P-450 durch Sertralin sind Arzneimittelwechselwirkungen insgesamt zu wenig untersucht.

2. Zur Akkumulation im Melanin-reichen Gewebe, vor allem dem Uvealtrakt und pigmentierter ZNS-Areale sollte eine genauere Analyse erfolgen und mit dem Kenntnisstand eingehend verglichen und diskutiert werden.

Begründung:

Bezüglich der Anreicherung von Sertralin(-metaboliten) im Melanin-reichen Gewebe wurde dargelegt, daß der Abfall der Radioaktivität nach Gabe des markierten Wirkstoffes wesentlich rascher erfolgt als für okulotoxische Substanzen wie Chlorpromazin oder Chlorochin beschrieben. Als offensichtlich letztem Meßpunkt waren 20 Tage nach Applikation einer Einzeldosis von 5 mg/kg ¹⁴C-Sertralin im Auge pigmentierter Ratten noch 3 % der Maximalkonzentration (c_{\max} Auge ca. 9 µg/g nach 24 Stunden) nachweisbar.

Dies entsprach etwa 0,25 µg radioaktive Substanz/g Gewebe. Insgesamt ergibt sich im Vergleich zur c_{\max} Plasma von 0,06 µg/ml nach oraler Gabe von 5 mg/kg Sertralin an Ratten eine beträchtliche Akkumulation im Auge.

3. In der Fachinformation ist der Text unter "Tumoriges Potential" wie folgt zu formulieren:

Die tägliche Beimischung von Sertralin zur Nahrung über 2 Jahre bis zur ungefähr 10fachen beim Menschen angewandten Maximaldosis ergab bei Ratten und Mäusen keinen Hinweis auf karzinogene Eigenschaften.

Mit Sertralin-Dosen zwischen 10 und 40 mg/kg/d wurde bei männlichen CD-1-Mäusen ein Anstieg der Inzidenz von Leberadenomen festgestellt, der eventuell mit dem Wirkstoff in Verbindung gebracht werden könnte. Bei weiblichen CD-1-Mäusen war die Inzidenz bronchoalveolärer Adenome erhöht. Beide Adenomformen kommen mit variabler Häufigkeit spontan vor und scheinen keine Relevanz für die therapeutische Anwendung zu besitzen.

4. Für den Fall, daß die Filmtabletten und Kapseln mit 100 mg Wirkstoff bei unveränderter Dosierung erneut beantragt werden, ist auf die Packungsgröße mit 100 Filmtabletten bzw. Kapseln zu verzichten, da diese Packungsgröße nicht als therapiegerecht angesehen wird.