

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΔΟΣΗ ΘΕΤΙΚΗΣ ΓΝΩΜΗΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Dexamethasone Alapis

Η δεξαμεθαζόνη είναι ιδιαιτέρως ισχυρό γλυκοκορτικοειδές μακράς δράσης με αμελητέες ιδιότητες κατακράτησης νατρίου. Χρησιμοποιείται κυρίως ως αντιφλεγμονώδης ή ανοσοκατασταλτικός παράγοντας. Δρα μέσω της ενεργοποίησης των υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών, η οποία προκαλεί την αυξημένη ή μειωμένη μεταγραφή σειράς γονιδίων που ευθύνονται μεταξύ άλλων για τη φλεγμονή και, ειδικότερα, την καταστολή της μεταγραφής του γονιδίου της κυτοκίνης και την άμεση αλληλεπίδραση μεταξύ του υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών και άλλων παραγόντων μεταγραφής που ενεργοποιούνται στη χρόνια φλεγμονή. Επειδή οι μεταλλοκορτικοειδικές ιδιότητες της δεξαμεθαζόνης είναι ιδιαιτέρως ασθενείς, το φάρμακο δεν επαρκεί ως μονοθεραπεία για τη διαχείριση της φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας. Η δεξαμεθαζόνη έχει βιολογικό χρόνο ημιζωής διάρκειας 36 - 54 ωρών και, ως εκ τούτου, είναι κατάλληλη σε συνθήκες στις οποίες απαιτείται συνεχής γλυκοκορτικοειδική δράση.

Η δραστική ουσία θεωρείται ότι έχει «καθιερωμένη χρήση» στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα επί τουλάχιστον 10 χρόνια, με αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητα και με αποδεκτό επίπεδο ασφάλειας κατά τη χρήση σε ενδοκρινικές και μη ενδοκρινικές διαταραχές, σε περιστατικά εγκεφαλικού οιδήματος και για διαγνωστικές εξετάσεις φλοιοεπινεφριδιακής υπερλειτουργίας.

Επομένως, η αίτηση για το Dexamethasone Alapis υποβλήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 10 στοιχείο α) της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε.

Το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος που ήγειρε ενστάσεις εξέφρασε ανησυχία περί δυνητικού σοβαρού κινδύνου για τη δημόσια υγεία, καθώς έκρινε ότι δεν είναι εφικτή η παρέκταση των υποβληθέντων βιβλιογραφικών δεδομένων σχετικά με τα δισκία δεξαμεθαζόνης στο πόσιμο διάλυμα δεξαμεθαζόνης χωρίς επαρκή δεδομένα γεφύρωσης, καθώς και ότι, κατ' επέκταση, στην αίτηση δεν τεκμηριώνεται η αποτελεσματικότητα αλλά ούτε και η ασφάλεια του Dexamethasone Alapis.

Ως εκ τούτου, κινήθηκε διαδικασία παραπομπής στη συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMD(h)) και ζητήθηκε από τον αιτούντα να υποβάλει αναλυτική βιβλιογραφία και κριτική αξιολόγηση για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του πόσιμου διαλύματος δεξαμεθαζόνης όσον αφορά τις αιτούμενες ενδείξεις. Η απάντηση του αιτούντος επικεντρώθηκε στις ανησυχίες που εκφράστηκαν σχετικά με τα δεδομένα γεφύρωσης.

Την ημέρα 60 της διαδικασίας της συντονιστικής ομάδας για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMD(h)), η διαδικασία παραπέμφθηκε στη CHMP διότι δεν επιτεύχθηκε συμφωνία. Η CHMP αξιολόγησε τον φάκελο και τα διαθέσιμα στοιχεία, περιλαμβανομένων των ζητημάτων τα οποία έθεσε το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος που ήγειρε ενστάσεις.

Από τη βιβλιογραφία που υποβλήθηκε στο πλαίσιο της αποκεντρωμένης διαδικασίας προέκυψε ότι η δεξαμεθαζόνη χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πρακτική για αρκετές ενδείξεις επί 40 και πλέον χρόνια.

Η πλειονότητα των δεδομένων που υποβλήθηκαν προς στήριξη της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της δεξαμεθαζόνης όσον αφορά τις αιτούμενες ενδείξεις αφορούσαν σκευάσματα υπό μορφή δισκίων. Επρόκειτο για περισσότερες από 180 βιβλιογραφικές εκθέσεις (τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs), επισκοπήσεις, μονογραφίες (Martindale κ.λπ.). Συνεπώς, υπάρχει τεράστιος όγκος δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της φαρμακευτικής ουσίας δεξαμεθαζόνη. Επιπροσθέτως, υποβλήθηκαν βιβλιογραφικές εκθέσεις (CT) σχετικά με την

αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της δεξαμεθαζόνης υπό μορφή πόσιμου διαλύματος/σιροπιού για τις ακόλουθες αιτούμενες ενδείξεις :

- Θεραπεία μη ενδοκρινικών παθήσεων που αποκρίνονται σε κορτικοστεροειδή
- Ασθμα
- Πρόληψη ναυτίας και εμέτου και αντικαρκινική θεραπεία με ογκολυτικά τα οποία προκαλούν σοβαρή έμεση.

Τα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τις διάφορες οδούς χορήγησης για την ίδια θεραπεία υποδεικνύουν ότι η δεξαμεθαζόνη είναι εξίσου αποτελεσματική ανεξαρτήτως οδού χορήγησης.

Η βιβλιογραφία που υποβλήθηκε θεωρήθηκε επαρκής για την τεκμηρίωση της καθιερωμένης χρήσης της δεξαμεθαζόνης σε διάφορα σκευάσματα υπό μορφή δισκίων. Κατέδειξε επίσης ότι η δεξαμεθαζόνη έχει μεγάλο θεραπευτικό δείκτη.

Από τα βιβλιογραφικά δεδομένα που υπέβαλε ο αιτών δεν προέκυψαν σημαντικές διαφορές μεταξύ της βιοδιαθεσιμότητας των σκευασμάτων υπό μορφή δισκίων άμεσης αποδέσμευσης και των σκευασμάτων υπό μορφή ελιξιρίων δεξαμεθαζόνης (ανεξαρτήτως του χρησιμοποιούμενου σκευάσματος υπό μορφή ελιξιρίου). Επιπροσθέτως, στις λίγες δημοσιευμένες μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε σκευάσμα υπό μορφή διαλύματος η δοσολογία ήταν παρόμοια με τη δοσολογία του σκευάσματος υπό μορφή δισκίου.

Τα ελιξίρια είναι γλυκασμένα υδρο-αλκοολικά πόσιμα διαλύματα ειδικά παρασκευασμένα για χορήγηση από το στόμα σε βρέφη και παιδιά (Strickley, 2004). Συνεπώς, από φαρμακευτικής άποψης, τα ελιξίρια είναι μορφή πόσιμου διαλύματος και αναμένεται να δρουν *in vivo* ως πόσιμα διαλύματα.

Ως εκ τούτου, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι στην υποβληθείσα βιβλιογραφία είχε τεκμηριωθεί επαρκώς τόσο η αποτελεσματικότητα όσο και η ασφάλεια της δραστικής ουσίας δεξαμεθαζόνη σε ό,τι αφορά τις αιτούμενες θεραπευτικές ενδείξεις.

Δεδομένου, ωστόσο, ότι από όλα τα άρθρα απουσίαζαν πληροφορίες σχετικά με τη σύνθεση του σιροπιού, του ελιξιρίου ή του πόσιμου διαλύματος δεξαμεθαζόνης που εξετάστηκε στις υποβληθείσες μελέτες, εκφράστηκαν ανησυχίες ως προς το εάν τα συγκεκριμένα δεδομένα μπορούν να θεωρηθούν επαρκή για τη γεφύρωση των δεδομένων μεταξύ των σκευασμάτων υπό μορφή δισκίων και των πόσιμων σκευασμάτων για τα οποία υποβλήθηκε αίτηση.

Συνεπώς, στο πλαίσιο της αποκεντρωμένης διαδικασίας και της διαδικασίας παραπομπής της συντονιστικής ομάδας για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMD(h)), ζητήθηκαν από τον αιτούντα περαιτέρω δεδομένα γεφύρωσης (ή πλήρης αιτιολόγηση της απουσίας τους) μεταξύ των βιβλιογραφικών δεδομένων και του προτεινόμενου φαρμακευτικού προϊόντος.

Ο αιτών δικαιολόγησε την παράλειψη υποβολής μελέτης βιοϊσοδυναμίας για τη γεφύρωση των υποβληθέντων δεδομένων σχετικά με τα σκευάσματα υπό μορφή δισκίων και τα σκευάσματα υπό μορφή πόσιμου διαλύματος για τα οποία υποβλήθηκε αίτηση μέσω της υποβολής αίτησης για παρέκκλιση από την υποβολή μελέτης βιοϊσοδυναμίας (biowaiver) βάσει του συστήματος βιοφαρμακευτικής ταξινόμησης (BCS).

Η προσέγγιση της παρέκκλισης από την υποβολή μελέτης βιοϊσοδυναμίας βάσει του συστήματος βιοφαρμακευτικής ταξινόμησης αποσκοπεί στη μείωση των μελετών βιοϊσοδυναμίας *in vivo*. Οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας *in vivo* μπορούν να παραλείπονται εάν η υπόθεση της ισοδυναμίας των επιδόσεων *in vivo* μπορεί να επαληθευθεί από ικανοποιητικά δεδομένα *in vitro*.

Σύμφωνα με το Παράρτημα II των «Κατευθυντήριων γραμμών για τη μελέτη της βιοϊσοδυναμίας (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr)», η αίτηση για παρέκκλιση από την υποβολή μελέτης

βιοϊσοδυναμίας βάσει του συστήματος βιοφαρμακευτικής ταξινόμησης περιορίζεται σε εξαιρετικά διαλυτές φαρμακευτικές ουσίες με γνωστή απορρόφηση από τον ανθρώπινο οργανισμό και με μικρό θεραπευτικό δείκτη.

Η πλειονότητα της βιβλιογραφίας που υποβλήθηκε από τον αιτούντα αφορούσε τη χορήγηση δόσης σε στερεά μορφή από το στόμα, π.χ. δισκίου. Για την παρέκταση των δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια από τις εν λόγω μελέτες στο αιτούμενο σκεύασμα πόσιμου διαλύματος, ο αιτών υπέβαλε δεδομένα που απεδείκνυαν ότι, ανεξαρτήτως του πόσιμου σκευάσματος άμεσης αποδέσμευσης (δισκίου ή διαλύματος), η βιοδιαθεσιμότητα της δεξαμεθαζόνης ήταν παρόμοια από άποψη εύρους και ρυθμού απορρόφησης.

Στο πλαίσιο της αποκεντρωμένης διαδικασίας και της διαδικασίας παραπομπής της συντονιστικής ομάδας για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMD(h)), ο αιτών υπέβαλε δεδομένα σχετικά με τη διαλυτότητα, την απορρόφηση και τη διαπερατότητα της δεξαμεθαζόνης προκειμένου να καταδείξει ότι το Dexamethasone Alaris πληροί όλα τα κριτήρια για παρέκκλιση από την υποβολή μελέτης βιοϊσοδυναμίας βάσει του συστήματος βιοφαρμακευτικής ταξινόμησης.

Αν και στις «Κατευθυντήριες γραμμές για τη μελέτη της βιοϊσοδυναμίας (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr)» ορίζεται ότι «Στις περιπτώσεις όπου το υπό δοκιμή προϊόν είναι πόσιμο διάλυμα το οποίο αναμένεται να είναι βιοϊσοδύναμο με άλλο πόσιμο σκεύασμα άμεσης αποδέσμευσης, απαιτείται η διενέργεια μελετών βιοϊσοδυναμίας», η αίτηση για παρέκκλιση από την υποβολή μελέτης βιοϊσοδυναμίας βάσει του συστήματος βιοφαρμακευτικής ταξινόμησης για τη γεφύρωση των δεδομένων που αφορούν διάφορες φαρμακοτεχνικές μορφές θεωρήθηκε ότι τεκμηριώθηκε επαρκώς από επιστημονικής άποψης μέσω της υποβολής δεδομένων από τη δοκιμή προσδιορισμού της διαπερατότητας σειράς τεχνητών μεμβρανών (PAMPA), βιβλιογραφικών δεδομένων και δεδομένων σχετικά με τη διάλυση, τα οποία καταδεικνύουν ότι η δραστική ουσία δεξαμεθαζόνη έχει βιοφαρμακευτικά χαρακτηριστικά κλάσης I/III του συστήματος βιοφαρμακευτικής ταξινόμησης και ότι τα έκδοχα δεν έχουν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη βιοδιαθεσιμότητα.

Ως εκ τούτου, η CHMP συμφώνησε ότι τα βιβλιογραφικά δεδομένα που υποβλήθηκαν για τη στήριξη της αίτησης καταδεικνύουν την καθιερωμένη χρήση της νατριούχου φωσφορικής δεξαμεθαζόνης που χρησιμοποιείται στο πόσιμο διάλυμα, καθώς και το γεγονός ότι δεν απαιτείται μελέτη βιοϊσοδυναμίας για την τεκμηρίωση της συνάφειας της βιβλιογραφίας που χρησιμοποιήθηκε προς στήριξη της φαρμακοτεχνικής μορφής.

Η αξιοπιστία και η ποιότητα των αποδεικτικών στοιχείων που συλλέχθηκαν από τις παραπάνω πληροφορίες θεωρήθηκαν επαρκείς για ένα φαρμακευτικό προϊόν με καθιερωμένο και ευρύ θεραπευτικό δείκτη, όπως η δεξαμεθαζόνη.

Η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που καταρτίστηκε κατά τη διάρκεια των εργασιών της συντονιστικής ομάδας θεωρήθηκε ότι καλύπτει επαρκώς τις ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια του συγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος.

Λόγοι για την έκδοση θετικής γνώμης

Εκτιμώντας ότι

- ο αιτών υπέβαλε επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα για την τεκμηρίωση της καθιερωμένης χρήσης της δεξαμεθαζόνης
- η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της δεξαμεθαζόνης έχουν καταδειχθεί επαρκώς όσον αφορά τις αιτούμενες ενδείξεις

- ο αιτών παρέσχε επαρκή δεδομένα γεφύρωσης μεταξύ του σκευάσματος υπό μορφή δισκίων και του σκευάσματος υπό μορφή πόσιμου διαλύματος,

η CHMP εισηγήθηκε τη χορήγηση άδειας(αδειών) κυκλοφορίας για την(ις) οποία(ες) η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης συμφωνούν με τις τελικές εκδόσεις που διαμορφώθηκαν κατά τις εργασίες της συντονιστικής ομάδας όπως αναφέρεται στο Παράρτημα III της παρούσας γνώμης.