

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DEL PARERE POSITIVO

Conclusioni scientifiche

Sintesi generale della valutazione scientifica di Dexamethasone Alapis

Il desametasone è un glucocorticoide a elevata efficacia e azione prolungata, con trascurabili proprietà di ritenzione del sodio. È utilizzato prevalentemente come antinfiammatorio o immunosoppressore. Il suo meccanismo di azione è mediato dall'attivazione dei recettori dei glucocorticoidi, la quale provoca un aumento o una diminuzione della trascrizione di un certo numero di geni coinvolti nel processo infiammatorio, in particolare la repressione trascrizionale dei geni della citochina e l'interazione diretta tra i recettori dei glucocorticoidi e altri fattori trascrizionali attivati nel corso dell'infiammazione cronica. Poiché esplica un'azione mineralcorticoide minima, il farmaco non è adatto alla somministrazione in monoterapia per il trattamento dell'insufficienza adrenocorticale. Il desametasone ha un'emivita biologica di 36-54 ore ed è pertanto indicato nelle affezioni che richiedono un'azione glucocorticoide continua.

All'interno della Comunità europea, l'impiego di questo principio attivo è considerato "ampiamente consolidato" da almeno 10 anni, in virtù della sua efficacia riconosciuta e di un livello di sicurezza accettabile per l'utilizzo in taluni disturbi endocrini e non endocrini, in alcuni casi di edema cerebrale e per la valutazione diagnostica dell'iperfunzionalità adrenocorticale.

La richiesta per Dexamethasone Alapis è stata presentata pertanto ai sensi dell'articolo 10, lettera a), della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche.

Lo Stato membro obiettante ha sollevato la questione di un potenziale rischio grave per la salute pubblica, ritenendo che i dati della letteratura presentati in relazione al desametasone in compresse non potessero essere applicati al desametasone in soluzione orale senza il supporto di opportuni dati supplementari e che pertanto l'efficacia e la sicurezza di Dexamethasone Alapis non potessero essere dimostrati nella richiesta.

La questione è stata deferita al CMD(h) e al richiedente è stato chiesto di fornire una letteratura dettagliata e una valutazione critica dell'efficacia e della sicurezza del desametasone in soluzione orale per le indicazioni richieste. Nella sua risposta, il richiedente ha specificamente concentrato la propria attenzione sulle obiezioni avanzate in merito ai dati supplementari.

Poiché non si è raggiunto alcun accordo al giorno 60 della procedura del CMD(h), la questione è stata deferita al CHMP. Il CHMP ha esaminato il fascicolo e i dati disponibili, comprese le riserve sollevate dallo Stato membro obiettante.

Sulla base della letteratura presentata durante la procedura decentrata, è emerso che il desametasone è ampiamente utilizzato da oltre 40 anni nella pratica clinica per diverse indicazioni.

La maggioranza dei dati presentati a supporto dell'efficacia e della sicurezza del desametasone per le indicazioni richieste è stata ottenuta con le formulazioni in compresse. Si tratta di oltre 180 tra studi pubblicati (sperimentazioni cliniche randomizzate), revisioni della letteratura, monografie (Martindale, etc.). Sul principio attivo desametasone esiste perciò un ampio volume di dati relativi all'efficacia e alla sicurezza. Inoltre, sono stati presentati i dati di alcuni studi clinici pubblicati sull'efficacia e sulla sicurezza del desametasone in soluzione orale/sciroppo nelle seguenti indicazioni richieste:

- Trattamento di affezioni non endocrine che rispondono ai corticosteroidi
- Asma
- Prevenzione di nausea e vomito e trattamento delle patologie oncologiche con oncolitici associati a gravi effetti emetici.

I dati disponibili in letteratura sulle varie vie di somministrazione utilizzabili per lo stesso trattamento dimostrano che il desametasone risulta sempre efficace indipendentemente dalla via prescelta.

La bibliografia fornita è stata considerata sufficiente a convalidare l'impiego del desametasone, già ampiamente collaudato nelle varie formulazioni in compresse. I dati bibliografici hanno inoltre dimostrato che il desametasone possiede un ampio indice terapeutico.

Sulla base della letteratura fornita dal richiedente, per il desametasone non sono emerse differenze significative tra la biodisponibilità delle formulazioni a rilascio immediato in compresse e quella delle formulazioni in elisir (indipendentemente dal tipo di formulazione utilizzata per l'elisir). Inoltre, nei pochi studi pubblicati sull'utilizzo di una formulazione in soluzione orale, è stata impiegata una posologia analoga a quella per le formulazioni in compresse.

Gli elisir sono soluzioni idroalcoliche dolcificate, specificamente formulate per la somministrazione orale nei pazienti neonatali e pediatrici (Strickley, 2004). Pertanto, dal punto di vista farmacologico, gli elisir rappresentano un tipo di soluzione orale e come tale si prevede che si comportino in vivo.

Il CHMP ha pertanto concluso che l'efficacia e la sicurezza del principio attivo desametasone nelle indicazioni terapeutiche richieste sono state sufficientemente dimostrate dalla letteratura presentata.

Tuttavia, poiché tutti gli articoli inclusi nella bibliografia fornita erano carenti di informazioni sulla composizione della formulazione di desametasone utilizzata nei vari studi (sciroppo, elisir o soluzione orale), sono state avanzate riserve sulla possibilità di considerare tali informazioni sufficienti a colmare la carenza di dati in merito alla comparabilità tra la formulazione in compresse e la formulazione in soluzione orale.

Durante la procedura decentrata e la procedura di deferimento al CMD(h), il richiedente è stato perciò invitato a fornire ulteriori dati supplementari (o a giustificare pienamente la mancanza degli stessi), utili a colmare la lacuna di informazioni tra i dati bibliografici e il prodotto farmaceutico oggetto della richiesta.

A giustificazione della mancata presentazione di uno studio di bioequivalenza quale fonte dei dati supplementari richiesti per poter equiparare la formulazione in compresse alla formulazione in soluzione orale, il richiedente si è appellato all'esenzione dall'esecuzione di tali studi (*biowaiver*) sulla base del sistema di classificazione biofarmaceutica (BCS).

L'approccio del *biowaiver* basato sul sistema BCS è finalizzato a ridurre il numero di studi di bioequivalenza in vivo. È possibile essere esentati dall'esecuzione di tali studi qualora l'ipotesi dell'equivalenza della performance in vivo possa essere suffragata dall'esistenza di dati soddisfacenti in vitro.

Ai sensi dell'appendice II del documento *Guideline on the investigation of bioequivalence* (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr) [Linee guida sullo studio della bioequivalenza], la richiesta di un *biowaiver* basato sul sistema BCS è limitata a sostanze farmaceutiche altamente solubili con assorbimento noto nell'uomo e considerate come non aventi un indice farmaceutico ristretto.

La maggior parte della letteratura fornita dal richiedente riguardava la somministrazione del medicinale sotto forma di dosaggio solido orale (compresse). Al fine di estrapolare i dati di efficacia e sicurezza da questi studi per applicarli alla formulazione in soluzione orale oggetto della richiesta, il richiedente ha fornito dati che hanno dimostrato la comparabilità della biodisponibilità di desametasone in termini di grado e tasso di assorbimento, indipendentemente dal tipo di formulazione orale a rilascio immediato (compressa o soluzione).

I dati sulla solubilità e sull'assorbimento e permeabilità del desametasone sono stati forniti dal richiedente durante la procedura decentrata e la procedura di deferimento al CMD(h), allo scopo di dimostrare che Dexamethasone Alapis soddisfaceva tutti i requisiti del *biowaiver* basato sul sistema BCS.

Il documento *Guideline on the investigation of bioequivalence* (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr) afferma la necessità di effettuare studi di bioequivalenza nei casi in cui il prodotto in esame sia una soluzione orale da considerarsi come bioequivalente a un'altra formulazione orale a rilascio immediato. Ciò nonostante, la richiesta di un *biowaiver* basato sul sistema BCS, in relazione all'esigenza di fornire dati supplementari per la comparabilità delle diverse forme farmaceutiche, è stata considerata sufficientemente giustificata dal punto di vista scientifico, sulla base della presentazione di dati paralleli relativi al test di permeabilità attraverso membrane artificiali (PAMPA), nonché sulla base della letteratura e dei dati di dissoluzione, dai quali è emerso che il farmaco Dexamethasone presenta caratteristiche biofarmaceutiche di Classe I/III BCS e che gli eccipienti non hanno effetti avversi sulla biodisponibilità.

Il CHMP ha pertanto convenuto che i dati bibliografici forniti a supporto della richiesta dimostrano l'impiego consolidato del desametasone sodio fosfato utilizzato nella soluzione orale e che non era necessario uno studio di bioequivalenza per dimostrare la pertinenza della letteratura fornita a supporto della forma farmaceutica oggetto della richiesta.

La sostanza e la qualità dell'evidenza contenuta nei dati summenzionati sono state ritenute sufficienti per un medicinale con un indice terapeutico ampio e comprovato, quale il desametasone.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto elaborato durante la procedura del gruppo di coordinamento è stato ritenuto sufficiente a fugare le riserve in tema di sicurezza del medicinale.

Motivi del parere positivo

Considerato che

- il richiedente ha fornito dati di letteratura sufficienti a dimostrazione dell'impiego consolidato del desametasone,
- l'efficacia e la sicurezza del desametasone sono state adeguatamente dimostrate nelle indicazioni oggetto della richiesta,
- il richiedente ha fornito dati supplementari sufficienti per la comparabilità tra la formulazione in compresse e la formulazione in soluzione orale,

il CHMP ha raccomandato il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio, per le quali vengono mantenute le versioni finali del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo concordate nel corso della procedura del gruppo di coordinamento, come menzionato nell'allegato III del presente parere.