

**ANEKS II**

***WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO WYDANIA POZYTYWNEJ OPINII***

## **Wnioski naukowe**

### ***Ogólne podsumowanie oceny naukowej leku Dexamethasone Alapis***

Deksametazon to bardzo silnie i długo działający glukokortykoid o niewielkiej właściwości zatrzymywania sodu w organizmie. Stosowany jest głównie jako lek przeciwzapalny lub immunosupresyjny. Jego mechanizm działania polega na aktywacji receptorów glukokortykoidowych, która prowadzi do zwiększenia lub zmniejszenia transkrypcji licznych genów uczestniczących w rozwoju procesu zapalnego, a zwłaszcza do zahamowania transkrypcji genu dla cytokin oraz bezpośredniej interakcji receptora glukokortykoidowego z innymi czynnikami transkrypcyjnymi aktywowanymi w przewlekłych stanach zapalnych. Ze względu na minimalne właściwości mineralokortykoidu lek stosowany w monoterapii nie wystarcza w leczeniu niewydolności kory nadnerczy. Biologiczny okres półtrwania deksametazonu wynosi 36–54 godziny, a zatem jest to odpowiedni lek w schorzeniach, w których wymagane jest nieprzerwane działanie glukokortykoidu.

Uważa się, że substancja czynna co najmniej od 10 lat posiada „ugruntowane zastosowanie medyczne” we Wspólnocie Europejskiej, przy uznanej skuteczności działania i dopuszczalnym poziomie bezpieczeństwa stosowania w pewnych zaburzeniach endokrynologicznych i pozaendokrynych, w niektórych przypadkach obrzęku mózgu oraz w diagnostyce nadczynności kory nadnerczy.

Z tego względu złożono wniosek o dopuszczenie do obrotu dla produktu Dexamethasone Alapis zgodnie z postanowieniami art. 10a dyrektywy 2001/83/WE z późniejszymi zmianami.

Zainteresowane państwo członkowskie zgłaszające sprzeciw poruszyło kwestię potencjalnego poważnego zagrożenia zdrowia publicznego, gdyż uznano, że przedstawione dane z piśmiennictwa dotyczące deksametazonu w tabletkach nie mogą być ekstrapolowane na dane o deksametazonie w postaci roztworu doustnego, a zatem we wniosku o dopuszczenie do obrotu nie można było wykazać skuteczności i bezpieczeństwa leku Dexamethasone Alapis.

Grupa koordynacyjna ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej – produkty stosowane u ludzi CMD(h) – wszczęła procedurę arbitrażową. Poproszono wnioskodawcę o przedłożenie szczegółowego piśmiennictwa oraz krytycznej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania deksametazonu w postaci roztworu doustnego we wnioskowanych wskazaniach. W swojej odpowiedzi wnioskodawca skoncentrował się w szczególności na poruszonych kwestii danych uzupełniających.

Ze względu na niemożność osiągnięcia porozumienia, w 60. dniu procedurę CMD(h) skierowano do CHMP. CHMP ocenił dokumentację i dostępne dane, włącznie z zastrzeżeniami zgłoszonymi przez sprzeciwiające się zainteresowane państwo członkowskie.

Na podstawie piśmiennictwa przedłożonego podczas procedury zdecentralizowanej wykazano, że od ponad 40 lat deksametazon jest powszechnie stosowany w praktyce klinicznej z wielu wskazań.

Większość przedstawionych danych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania deksametazonu we wnioskowanych wskazaniach dotyczyło leków w postaci tabletek. Odpowiada to ponad 180 doniesieniom w piśmiennictwie (badania kliniczne z randomizacją, RCT); analizom, monografiom (Martindale itp.). Dostępna jest zatem ogromna ilość danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania deksametazonu jako substancji farmaceutycznej. Poza tym, przedstawiono kilka doniesień z piśmiennictwa (badania kliniczne) na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania deksametazonu w postaci roztworu doustnego/syropu w następujących wnioskowanych wskazaniach:

- leczenie pozaendokrynych zaburzeń odpowiadających na kortykosteroidy;

- astma;
- zapobieganie nudnościom i wymiotom oraz terapia przeciwnowotworowa z użyciem leków onkologicznych o silnym działaniu wymiotnym.

Dostępne dane z piśmiennictwa dotyczące różnych dróg podania tego samego leku pokazują, że skuteczność działania deksametazonu jest jednakowa niezależnie od drogi podania.

Uznano, że przedłożone piśmiennictwo w sposób wystarczający potwierdza ugruntowane zastosowanie medyczne deksametazonu w różnych lekach w postaci tabletek. Wskazuje także na szeroki indeks terapeutyczny deksametazonu.

Na podstawie danych z piśmiennictwa przedstawionych przez wnioskodawcę wykazano, że nie ma istotnych różnic między dostępnością biologiczną deksametazonu w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu i w postaci eliksiru (niezależnie od rodzaju użytego eliksiru). Poza tym, w ograniczonej liczbie opublikowanych badań, w których stosowano lek w postaci roztworu, produkt dawковано podobnie jak tabletki.

Eliksiry to słodzone roztwory wodno-alkoholowe o recepturze specjalnie przeznaczonej do podania doustnego u niemowląt i dzieci (Strickley, 2004). Dlatego, z farmaceutycznego punktu widzenia, eliksiry stanowią rodzaj roztworów doustnych i oczekuje się, że w warunkach *in vivo* będą się zachowywać jako takie.

CHMP stwierdził zatem, że skuteczność i bezpieczeństwo substancji czynnej deksametazonu we wnioskowanych wskazaniach do stosowania została dostatecznie wykazana w dostarczonym piśmiennictwie.

Ponieważ jednak we wszystkich artykułach pominięto informacje dotyczące składu syropów, eliksirów lub roztworów doustnych deksametazonu ocenianych w przedstawionych badaniach, zgłoszono pewne obawy w kwestii możliwości uznania tych danych za wystarczające do uzupełnienia różnic między danymi dotyczącymi tabletek i wnioskowanego leku doustnego.

Podczas procedury zdecentralizowanej i procedury arbitrażowej CMD(h) do wnioskodawcy zwrócono się zatem o dodatkowe dane uzupełniające (lub pełne uzasadnienie ich braku) różnice między danymi z piśmiennictwa a danymi dotyczącymi proponowanego produktu farmaceutycznego.

Jako usprawiedliwienie dla faktu niedostarczenia badania dotyczącego równoważności biologicznej i w celu uzupełnienia różnic między przedłożonymi danymi dotyczącymi leku w tabletkach a danymi dotyczącymi proponowanego produktu farmaceutycznego, wnioskodawca złożył wniosek o zwolnienie z badań dostępności i równoważności biologicznej (biowaiver) na podstawie BCS (Biopharmaceutics Classification System).

Uchylenie badań na podstawie BCS oznacza ograniczenie badań dotyczących równoważności biologicznej *in vivo*. Zwolnienie z badań równoważności biologicznej *in vivo* jest możliwe, jeśli założenie równoważności działania *in vivo* można uzasadnić zadowalającymi danymi z badań *in vitro*.

Zgodnie z treścią załącznika II do wytycznych w sprawie badań równoważności biologicznej „Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr)” możliwość wnioskowania o uchylenie badań na podstawie BCS ogranicza się do wysoce rozpuszczalnych substancji czynnych leku o znanym stopniu wchłaniania u ludzi, których indeks terapeutyczny nie jest uważany za wąski.

Większość piśmiennictwa dostarczonego przez wnioskodawcę dotyczyła podawania leku w postaci stałej przeznaczonej do stosowania doustnego, tj. tabletek. W celu ekstrapolacji pochodzących z tych badań danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa na proponowany roztwór doustny wnioskodawca przedłożył dane pokazujące, że niezależnie od postaci leku doustnego o natychmiastowym uwalnianiu (tabletki lub roztwór) dostępność biologiczna deksametazonu w odniesieniu do zakresu i tempa wchłaniania była zbliżona.

W ramach procedury zdecentralizowanej i procedury arbitrażowej CMD(h) wnioskodawca przedstawił dane dotyczące rozpuszczalności i wchłaniania oraz przenikalności deksametazonu, żeby wykazać, że Dexamethasone Alapis spełnił wszystkie kryteria ustalone dla zwolnienia z badań na podstawie BCS.

Chociaż w wytycznych „Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr)” stwierdza się: „W przypadkach gdy produkt badany jest roztworem doustnym o zakładanej równoważności biologicznej odpowiadającej innej postaci doustnej o natychmiastowym uwalnianiu, wymagane jest przeprowadzenie badań równoważności biologicznej”, uznano, że wniosek o zwolnienie na podstawie BCS z konieczności przeprowadzenia badań w celu uzupełnienia danych dotyczących różnych postaci farmaceutycznych został z naukowego punktu widzenia odpowiednio uzasadniony poprzez dostarczenie danych z testów przenikalności przez sztuczną membranę (parallel artificial membrane permeability assay, PAMPA), danych z piśmiennictwa i danych dotyczących rozpuszczalności wykazujących, że substancja czynna leku, deksametazon, posiada cechy biofarmaceutyczne substancji klasy I/III według BCS i że substancje pomocnicze nie wpływają niekorzystnie na jej dostępność biologiczną.

Dlatego CHMP uznał, że przedstawione na poparcie wniosku dane z piśmiennictwa wykazują ugruntowane zastosowanie medyczne fosforanu deksametazonu sodu użytego w roztworze doustnym i że nie było konieczne przeprowadzenie badania równoważności biologicznej, żeby wykazać stosowność piśmiennictwa wykorzystanego jako wsparcie dla rozważanej postaci farmaceutycznej.

Waga i jakość dowodów zebranych na podstawie powyższych informacji uznano za zadowalające dla produktu leczniczego o ugruntowanym i szerokim indeksie terapeutycznym, takiego jak deksametazon.

Uznano, że charakterystyka produktu leczniczego ustalona podczas procedury grupy koordynacyjnej należyście oddaje kwestie bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego.

### ***Podstawy do wydania pozytywnej opinii***

Zważywszy, że:

- wnioskodawca przedstawił dane z piśmiennictwa wystarczające do wykazania ugruntowanego zastosowania medycznego deksametazonu,
- dostatecznie wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania deksametazonu we wnioskowanych wskazaniach,
- wnioskodawca dostarczył zadowalające dane uzupełniające informacje na temat różnic między lekiem w tabletkach a roztworem doustnym,

CHMP zalecił przyznanie pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu, dla którego (których) charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta pozostają zgodne z ostateczną wersją ustaloną podczas procedury grupy koordynacyjnej, znajdującą się w Aneksie III do niniejszej opinii.