

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DEL DICTAMEN FAVORABLE

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Dexametasona Alapis

La dexametasona es un glucocorticoide muy potente de acción prolongada que retiene sodio en cantidades ínfimas. Se usa principalmente como antiinflamatorio o inmunodepresor. El mecanismo de acción está mediado por la activación de los receptores de glucocorticoides, que aumenta o disminuye la transcripción de una serie de genes que intervienen en el proceso inflamatorio; en especial, reprime la transcripción de los genes de las citocinas y la interacción directa entre el receptor de glucocorticoides y otros factores de transcripción activados durante la inflamación crónica. Como sus propiedades mineralocorticoides son solo mínimas, el fármaco no es suficiente en monoterapia para tratar la insuficiencia corticosuprarrenal. La dexametasona tiene una semivida biológica de 36-54 horas, por lo que es idónea para las afecciones que precisan una actividad glucocorticoide continua.

Se considera que el uso de este principio activo está «consolidado» en la Comunidad europea desde hace al menos 10 años, y que tiene una eficacia reconocida y un nivel de seguridad aceptable en el tratamiento de determinados trastornos endocrinos y no endocrinos, y de ciertos casos de edema cerebral, así como en los estudios diagnósticos de hiperfunción corticosuprarrenal.

Por tanto, la solicitud de autorización de Dexametasona Alapis se ha efectuado de conformidad con el artículo 10a de la Directiva 2001/83/CE modificada.

El Estado miembro afectado contrario a la autorización denunció un posible riesgo grave para la salud pública al considerar que los datos bibliográficos presentados sobre los comprimidos de dexametasona no podían extrapolarse a la solución oral de dexametasona sin los oportunos datos de extrapolación, por lo que la eficacia y la seguridad de Dexametasona Alapis no pudieron demostrarse en la solicitud.

Por tanto, el CMD(h) puso en marcha un procedimiento de arbitraje y se pidió al solicitante que presentara una detallada evaluación bibliográfica y crítica de la eficacia y la seguridad de la solución oral de dexametasona en las indicaciones solicitadas. El solicitante centró su respuesta concretamente en las dudas referentes a los datos de extrapolación.

El día 60 del procedimiento del CMD(h), y dado que no pudo alcanzarse un acuerdo, el procedimiento se remitió al CHMP, que evaluó el expediente y los datos disponibles, incluidas las cuestiones planteadas por el EMA contrario a la autorización.

A partir de la bibliografía presentada durante el procedimiento descentralizado, se constató que la dexametasona se ha utilizado de forma generalizada en la práctica clínica para diversas indicaciones a lo largo de más de 40 años.

La mayoría de los datos presentados para respaldar la eficacia y la seguridad de la dexametasona en las indicaciones pretendidas se han obtenido con formulaciones en comprimidos. Esto corresponde a más de 180 referencias bibliográficas (ensayos clínicos aleatorizados (ECA), revisiones y monografías (Martindale, etc.). En consecuencia, existe un enorme volumen de datos sobre la eficacia y la seguridad del fármaco dexametasona. Además, se han presentado unas pocas referencias bibliográficas (ensayos clínicos) sobre la eficacia y la seguridad de la dexametasona en solución oral o jarabe para las siguientes indicaciones solicitadas:

- Tratamiento de trastornos no endocrinos sensibles a los corticosteroides
- Asma

- Prevención de las náuseas y los vómitos, y tratamiento del cáncer con oncolíticos que tienen efectos eméticos intensos.

Los datos bibliográficos existentes sobre las distintas vías de administración de un mismo tratamiento muestran que la dexametasona es igualmente eficaz por cualquiera de ellas.

La bibliografía aportada se consideró suficiente para respaldar el uso consolidado de la dexametasona en las diferentes formulaciones en comprimidos. Demostró además que la dexametasona posee un índice terapéutico amplio.

A partir de los datos bibliográficos aportados por el solicitante, se observó que no había diferencias significativas entre la biodisponibilidad de las formulaciones de dexametasona en comprimidos de liberación inmediata y en elixir (con independencia de la formulación en elixir empleada). Además, en los pocos estudios publicados en los que se utilizó una formulación en solución se empleó una posología similar a la de los comprimidos.

Los elixires son soluciones orales hidroalcohólicas edulcoradas que están especialmente formuladas para lactantes y niños (Strickley, 2004). Por tanto, desde el punto de vista farmacéutico, los elixires son un tipo de solución oral y es de esperar que se comporten como tales *in vivo*.

Por consiguiente, el CHMP concluyó que la eficacia y la seguridad del principio activo dexametasona en las indicaciones terapéuticas solicitadas habían quedado suficientemente demostradas en la bibliografía aportada.

Sin embargo, como en todos los artículos faltaba información sobre la composición del jarabe, el elixir o la solución oral de dexametasona investigados en los correspondientes estudios, se plantearon ciertas dudas sobre si esos datos podían o no considerarse suficientes para la extrapolación entre los comprimidos y la formulación oral solicitada.

En consecuencia, durante los procedimientos descentralizado y de arbitraje del CMD(h) se pidieron al solicitante más datos de extrapolación (o una plena justificación de su ausencia) entre la información de la bibliografía y el producto farmacéutico propuesto.

Para justificar que no se aportase ningún estudio de bioequivalencia para la extrapolación de los datos presentados sobre la formulación en comprimidos a la solución oral solicitada, el solicitante pidió una bioexención basada en el SCB (Sistema de Clasificación Biofarmacéutica).

El método de la bioexención basada en el SCB está pensado para reducir los estudios de bioequivalencia *in vivo*. Los estudios de bioequivalencia *in vivo* pueden omitirse si es posible justificar la presunta equivalencia del comportamiento *in vivo* mediante datos satisfactorios *in vitro*.

Según el Apéndice II del documento *Guideline on the investigation of bioequivalence* (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr), la solicitud de una bioexención basada en el SCB está restringida a los fármacos muy solubles con propiedades de absorción conocidas en el ser humano y cuyo índice terapéutico no se considere estrecho.

La mayor parte de la bibliografía aportada por el solicitante se refería a la administración de una forma farmacéutica sólida oral, es decir, comprimidos. Para poder extrapolar los datos de eficacia y seguridad de estos estudios a la formulación en solución oral solicitada, el solicitante proporcionó datos que mostraban que, independientemente de la forma farmacéutica oral de liberación inmediata (comprimido o solución), la biodisponibilidad de la dexametasona era semejante en cuanto a grado y velocidad de absorción.

El solicitante aportó datos sobre la solubilidad, la absorción y la permeabilidad de la dexametasona durante el procedimiento descentralizado y el procedimiento de arbitraje del CMD(h) para demostrar que Dexametasona Alapis cumplía todos los criterios para recibir una bioexención basada en el SCB.

Aunque en el documento *Guideline on the investigation of bioequivalence* (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev 1/Corr) se afirma: «En los casos en que el producto en investigación sea una solución oral que pretenda ser bioequivalente a otra forma farmacéutica oral de liberación inmediata, se necesitan estudios de bioequivalencia», se consideró que la solicitud de una bioexención basada en el SCB para extrapolar los datos de distintas formas farmacéuticas estaba bien justificada desde el punto de vista científico, al haberse presentado datos de un ensayo de permeabilidad de membranas artificiales en paralelo (PAMPA) y datos bibliográficos y de disolución que demostraban que el principio activo dexametasona posee las características biofarmacéuticas de la clase I/III del SCB y que los excipientes no afectan negativamente a la biodisponibilidad.

En consecuencia, el CHMP estuvo de acuerdo en que los datos bibliográficos presentados para respaldar la solicitud demuestran el uso consolidado del fosfato sódico de dexametasona en la solución oral y que no era necesario un estudio de bioequivalencia para confirmar la relevancia de la bibliografía empleada como respaldo de la forma farmacéutica en cuestión.

Se consideró que la solidez y la calidad de las pruebas reunidas a partir de la información citada eran suficientes para un medicamento con un índice terapéutico demostrado y amplio como es el de la dexametasona.

Se consideró asimismo que el resumen de las características del producto acordado durante el procedimiento del Grupo de Coordinación abordaba de forma suficiente los problemas de seguridad de este medicamento.

Motivos del dictamen positivo

Considerando que

- el solicitante ha presentado datos bibliográficos suficientes para demostrar el uso consolidado de la dexametasona,
- la eficacia y la seguridad de la dexametasona han quedado suficientemente demostradas en las indicaciones solicitadas
- el solicitante ha aportado datos suficientes para la extrapolación entre la formulación en comprimidos y en solución oral,

el CHMP ha recomendado conceder la autorización de comercialización. El resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto válidos siguen siendo las versiones últimas propuestas durante el procedimiento del Grupo de Coordinación que se mencionan en el Anexo III de este dictamen.