

**ANNEXE II**

***CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE L'AVIS POSITIF***

## Conclusions scientifiques

### *Résumé général de l'évaluation scientifique de Dexaméthasone Alapis*

La dexaméthasone est un glucocorticoïde très puissant et à longue durée d'action aux propriétés de rétention sodique négligeables. Elle est utilisée essentiellement en tant qu'agent anti-inflammatoire ou immunosuppresseur. Son mécanisme d'action est assuré par l'activation des récepteurs des glucocorticoïdes qui s'accompagne d'une augmentation ou d'une diminution de la transcription d'un nombre de gènes impliqués dans le processus inflammatoire, et en particulier de la répression de la transcription du gène de la cytokine et l'interaction directe entre le récepteur des glucocorticoïdes et d'autres facteurs de transcription qui sont activés dans l'inflammation chronique. Ses propriétés corticostéroïdes minérales n'étant que minimales, le médicament ne convient pas en tant que monothérapie pour la prise en charge de l'insuffisance adrénocorticale. La dexaméthasone a une demi-vie biologique de 36 à 54 heures et s'avère particulièrement appropriée dans les indications nécessitant une action glucocorticoïde continue.

Ce principe actif est considéré comme ayant un «usage bien établi» depuis au moins dix ans dans l'Union européenne et présente une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité lorsqu'il est utilisé dans certains troubles endocriniens et non endocriniens, dans certains cas d'œdème cérébral et pour l'établissement du diagnostic de l'hyperfonction adrénocorticale.

La demande concernant Dexaméthasone Alapis a par conséquent été introduite conformément à l'article 10bis de la directive 2001/83/CE telle que modifiée.

L'État membre concerné (EMC) qui a soulevé des objections a fait mention d'un risque potentiel grave pour la santé publique, estimant que sans données complémentaires adéquates, il n'était pas possible d'étendre à la solution orale de dexaméthasone par extrapolation les données extraites de la littérature qui ont été soumises concernant les comprimés de dexaméthasone et que, par conséquent, l'efficacité et la sécurité de Dexaméthasone Alapis n'a pas pu être démontrée dans la demande.

Une procédure de saisine du Groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain (CMD(h)) a été lancée et le demandeur a été invité à soumettre une évaluation détaillée, fondée sur l'analyse critique de la littérature, de l'efficacité et de la sécurité de la solution orale de dexaméthasone dans les indications faisant l'objet de la demande. Le demandeur a concentré sa réponse spécifiquement sur les problèmes posés par les données complémentaires.

Aucun accord n'ayant été trouvé au bout du soixantième jour de procédure du CMD(h), le dossier a été transmis au comité des médicaments à usage humain (CHMP) qui a évalué le dossier et les données disponibles, notamment les questions soulevées par l'EMC en cause.

Il a été démontré à l'aide des documents soumis durant la procédure décentralisée que la dexaméthasone est largement utilisée dans la pratique clinique pour plusieurs indications depuis plus de quarante ans.

La plupart des informations présentées pour étayer l'efficacité et la sécurité de la dexaméthasone dans les indications examinées ont été obtenues avec des préparations sous forme de comprimés. Plus de 180 notifications provenant de la littérature (essais cliniques randomisés (ECR)), études, monographies (Martindale, etc.) ont été soumises. Il existe donc un très gros volume de données concernant l'efficacité et la sécurité de la substance pharmaceutique dexaméthasone. En outre, quelques notifications extraites de la littérature (essais cliniques) concernant l'efficacité et la sécurité de la dexaméthasone en solution orale/sirop ont été soumises pour les indications suivantes qui font l'objet de la demande:

- traitement des affections non endocriniennes répondant aux corticostéroïdes,
- asthme,
- prévention des nausées et vomissements et traitement du cancer au moyen d'oncolytiques ayant des effets émétiques sévères.

Les notifications disponibles provenant de la littérature concernant les différentes voies d'administration montrent que pour un même traitement, la dexaméthasone présente une même efficacité quelle que soit la voie d'administration.

La bibliographie fournie a été jugée suffisante pour étayer l'usage bien établi de la substance dexaméthasone dans différentes formulations de comprimé. Elle a également montré que la dexaméthasone avait un large index thérapeutique.

Les notifications provenant de la littérature, qui ont été présentées par le demandeur, ont démontré qu'il n'y avait pas de différence significative dans la biodisponibilité de la dexaméthasone entre le comprimé à libération immédiate et l'éllixir (quelle que soit la formulation d'éllixir utilisée). En outre, le nombre limité d'études publiées basées sur une formulation de solution reposaient toutes sur une posologie semblable à celle des comprimés.

Les élixirs sont des solutions buvables hydroalcooliques édulcorées qui sont formulées spécifiquement en vue de leur utilisation orale par les jeunes enfants et les enfants (Strickler, 2004). D'un point de vue pharmaceutique, les élixirs représentent donc un type de solution orale et devraient donc se comporter comme tel *in vivo*.

Le CHMP a dès lors conclu que l'efficacité et la sécurité du principe actif dexaméthasone dans les indications thérapeutiques pour lesquelles la demande a été introduite ont été prouvées de manière satisfaisante par la documentation fournie.

Cependant, étant donné qu'aucun des articles soumis n'a fourni d'informations sur la composition de la dexaméthasone en sirop, élixir ou solution orale qui fait l'objet de l'examen, il s'est posé la question de savoir si les données fournies pouvaient être considérées comme suffisantes pour permettre d'étendre les données concernant la présentation en comprimés à la formulation orale faisant l'objet de la demande.

Le demandeur a donc été invité, durant la procédure décentralisée et la procédure de saisine devant le CMD(h), à fournir d'autres données complémentaires (ou à justifier pleinement l'absence de telles données) permettant d'étendre les données bibliographiques au produit pharmaceutique proposé.

Afin d'expliquer pourquoi il n'avait pas soumis d'étude de bioéquivalence pour compléter les données soumises concernant la formulation du comprimé et la formulation en solution orale faisant l'objet de la demande, le demandeur a sollicité une biodérogation basée sur l'approche du système BCS (Biopharmaceutics Classification System).

L'approche de la biodérogation basée sur le système BCS a pour but de réduire le nombre d'études visant à démontrer la bioéquivalence *in vivo*. Une dérogation à l'obligation de démontrer la bioéquivalence *in vivo* peut être accordée si une hypothèse d'équivalence de performance *in vivo* peut être justifiée de manière satisfaisante par des données *in vitro*.

Conformément à l'annexe II des lignes directrices relatives à l'examen de la bioéquivalence (*Guideline on the investigation of bioequivalence* (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev. 1/Corr)), la demande de biodérogation basée sur le système BCS est limitée aux substances médicamenteuses hautement solubles pour lesquelles on dispose d'informations concernant l'absorption chez l'homme et qui ne sont pas considérées comme ayant un index thérapeutique étroit.

La plupart des informations soumises par le demandeur concernaient l'administration d'une forme posologique orale solide, à savoir d'un comprimé. Afin d'étendre par extrapolation à la solution orale

faisant l'objet de la demande les données relatives à l'efficacité et à la sécurité tirées des études présentées, le demandeur a soumis des données qui ont montré que quelle que soit la forme posologique orale à libération immédiate (comprimé ou solution), la biodisponibilité de la dexaméthasone, exprimée en termes d'étendue et de taux d'absorption, était équivalente.

Lors de la procédure décentralisée et de la procédure de saisine devant le CMD(h), le demandeur a transmis des données concernant la solubilité ainsi que l'absorption et la perméabilité de la dexaméthasone de façon à montrer que Dexaméthasone Alapis réunit tous les critères d'obtention d'une biodérogation basée sur le système BCS.

Bien que les lignes directrices relatives à l'examen de la bioéquivalence (*Guideline on the investigation of bioequivalence* (CPMP/PWP/EWP/1401/98 Rev. 1/Corr)) indiquent que: «lorsque le produit à tester est une solution orale qui est censée être bioéquivalente à une autre forme posologique orale à libération immédiate, des études de bioéquivalence sont requises», la demande de biodérogation basée sur le système BCS pour relier les données relatives à différentes formes pharmaceutiques a été jugée adéquatement justifiée d'un point de vue scientifique par la mise à disposition de données extraites d'un essai de perméabilité sur des membranes artificielles en parallèle (PAMPA), de données tirées de la littérature et de données concernant le profil de dissolution démontrant que la substance médicamenteuse dexaméthasone a des caractéristiques biopharmaceutiques de la classe I/III du BCS et que les excipients n'ont pas d'effet défavorable sur la biodisponibilité.

Le CHMP a dès lors reconnu que les données bibliographiques fournies pour soutenir la demande démontrent l'usage bien établi du phosphate sodique de dexaméthasone utilisé dans la solution orale et qu'il n'était pas nécessaire de soumettre une étude de bioéquivalence pour montrer la pertinence de la documentation utilisée à l'appui de la forme pharmaceutique en cause.

La solidité et la qualité des preuves tirées des informations ci-dessus ont été jugées adéquates pour une substance médicamenteuse dont l'index thérapeutique est large et bien établi, telle la dexaméthasone.

Il a été admis que le résumé des caractéristiques du produit obtenu au cours de la procédure du groupe de coordination traitait adéquatement les aspects de la sécurité de cette substance médicamenteuse.

### ***Motifs de l'avis positif***

Considérant que

- le demandeur a fourni des données scientifiques tirées de la littérature qui suffisent à démontrer l'usage bien établi de la dexaméthasone,
- l'efficacité et la sécurité de la dexaméthasone ont été dûment démontrées dans les indications faisant l'objet de la demande,
- le demandeur a fourni des données adéquates permettant d'établir un lien entre le comprimé et la solution orale,

le CHMP a recommandé l'octroi des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice restent identiques aux versions finales adoptées durant la procédure du groupe de coordination, comme mentionné dans l'annexe III du présent avis.