

**UCHWAŁA KOMISJI DS. PRODUKTÓW LECZNICZYCH  
NR 1/2012/10 Z DNIA 11 PAŹDZIERNIKA 2012 R.**

Na podstawie § 8 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2011 r. w sprawie Komisji działających przy Prezesie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. Nr 159, poz. 953), Komisja ds. Produktów Leczniczych postanawia, co następuje:

**§ 1.**

Komisja przychyliła się do zaakceptowania dokumentacji produktu leczniczego ██████████, 100µg + 50µg; 250µg + 50µg; 500µg + 50µg, proszek do inhalacji zawierający substancje czynne Fluticasoni propionas + Salmeterolum, pod warunkiem wyjaśnienia przez podmiot odpowiedzialny zastosowania przedstawionej wielkości cząstek laktozy oraz wyjaśnienia czy może to mieć znaczenie dla skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego.

**§ 2.**

Uchwała została podjęta jednogłośnie.

W głosowaniu brało udział 7 członków Komisji.

Głosy za - 7, w tym głos Przewodniczącego Komisji\*

Głosy przeciw - 0,

Wstrzymało się - 0

*Przewodniczący Komisji ds. Produktów Leczniczych  
prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek*

**Uzasadnienie UCHWAŁY KOMISJI DS. PRODUKTÓW LECZNICZYCH  
NR 1/2012/12 Z DNIA 11 PAŹDZIERNIKA 2012 R.**

Omawiany produkt [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] są produktami generycznymi w stosunku do produktu Seretide Disk podmiotu odpowiedzialnego Glaxo. Są produktami identycznymi, dlatego zaproponowano wspólne ich referowanie i oddzielne głosowanie nad uchwałami dla każdego produktu leczniczego. Problem zasadniczy dotyczy substancji czynnej i sposobu podawania produktu leczniczego w postaci dysku.

Produkt leczniczy zawiera flutikazon i salmeterol w dawkach 100µg + 50µg; 250µg + 50µg; 500µg + 50µg, proszek do inhalacji z załączonym dyskiem do inhalacji. Fluticazon jest syntetycznym chlorowanym steroidem o silnym działaniu, salmeterol β-mimetykiem, który wykazuje szczyt działania po 2-3 godzinach. Produkt leczniczy jest stosowany głównie w astmie oskrzelowej oraz przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc do stosowania przewlekłego, nie nadaje się do doraźnego znoszenia duszności.

Podmioty odpowiedzialne złożyły wnioski o dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE]. W tej sprawie było uzyskanych wiele opinii specjalistów z dziedziny farmacji i medycyny. Pierwotnie była odmowa wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tych produktów na terenie Polski. Kwestią problematyczną jest dysk, który ma dozować produkt leczniczy. Produkt leczniczy działa miejscowo w drzewie oskrzelowym. Istnieją wytyczne EMA, które mówią o tym kiedy można odstąpić od badań in vivo przy zastosowaniu nowego inhalatora lub podawacza do różnych leków. Obecnie obowiązującą wytyczną jest CPMP/EWP/4151/00. Podanych jest 9 kryteriów, którym powinien być poddany podawacz, inhalator lub dysk, który po spełnieniu tych kryteriów mógłby być zakwalifikowany bez wykonywania badań klinicznych.

Oba podmioty odpowiedzialne – [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] przebadaly dysk, który został przez nich opracowany na podstawie dokładnej analizy dysku oryginalnego firmy Glaxo. Badania były przeprowadzone na Politechnice Warszawskiej na Wydziale Inżynierii Chemicznej i Procesowej - wydziale o dużym autorytecie. Jest on ośrodkiem referencyjnym do wykonania tego typu badań. Badania zostały przeprowadzone za pomocą impaktora kaskadowego Andersena, który jest standardowym urządzeniem do wykonywania tego typu badań, z użyciem chromatografii cieczowej. Jest to wg specjalistów z Politechniki Warszawskiej urządzenie o najwyższej klasie pomiarowej.

Bardzo ważne jest, że te badania zostały wykonane przy różnej dawce efektywnej i przy różnych prędkościach podawania produktu leczniczego (28,3 l/min; 60 l/min; 90 l/min).

We wszystkich przypadkach różnice dawki dostarczonej i efektywnej mieszczą się w przyjętych dopuszczalnych kryteriach  $\pm 15\%$  (zgodnie z podanymi wcześniej wytycznymi).

Wchłanianie steroidów z drzewa oskrzelowego jest różna u różnych osób z powodu różnicy w geometrii drzewa oskrzelowego. Geometria drzewa oskrzelowego może wpływać na depozycję oraz działanie miejscowe tych produktów leczniczych.

Spośród 9 kryteriów, które opracowała EMA, które mogłyby uznać, że dysk powoduje równowagę terapeutyczną podawanych produktów leczniczych, w przypadku omawianych badań, w przypadku aktywnych substancji, 3 kryteria dotyczą parametrów ilościowych inhalatora oraz depozycji produktu leczniczego i wprowadzają konserwatywne wartości podobieństwa czyli  $\pm 15\%$ . Kryteria 6 i 8 dotyczą zainhalowanej objętości i oporu własnego inhalatora. Są związane z samą konstrukcją i geometrią urządzenia do podawania, dlatego spełnienie tych kryteriów w tak wąskim zakresie dla nieidentycznych urządzeń inhalacyjnych jest mało prawdopodobne. Kryterium 9 dotyczy dystrybucji i depozycji, dla którego wytyczna podaje szczegółowe informacje dotyczące metodyki pomiarowej i zakresu reprezentowanych danych.

Wszystkie te kryteria w badaniach przeprowadzonych na Politechnice Warszawskiej dla podawacza - dysku, wg ekspertów Politechniki Warszawskiej zostały spełnione. Pozostaje problem na ile to jest wiarygodne. Wiąże się to ze szczególną sprawą jaką jest geometria drzewa oskrzelowego u każdego człowieka. Do rozważenia pozostaje czy spełnienie tych kryteriów pozwala odstąpić od badań in vivo na korzyść badań in vitro czy należy wykonać badania kliniczne. Problemem jest zastosowanie odpowiednich punktów końcowych wykonując badania kliniczne, które by udokumentowały, że badany dysk spełnia warunki  $\pm 15\%$  dostępności dozowania i skuteczności leczniczej obu produktów leczniczych. Są takie punkty końcowe, które można by zastosować tj. osiągnięcie szczytowego natężenia wdechu przez pacjenta oraz szczytowe natężenie wdechu. Problemem jest to, że aby te parametry dokładnie przebadać, wymagana byłaby bardzo liczna populacja, żeby można dokonać weryfikacji klinicznej. Pozostaje więc pytanie czy jest sens wykonywania badań klinicznych, z tymi punktami końcowymi, ponieważ są opinie profesora francuskiego, które wskazują na to, że takie badania niewiele wnoszą i mogą się nieznacznie różnić od badań in vitro, natomiast nie wpływa to na skuteczność tych produktów leczniczych.

Substancją pomocniczą w tych produktach leczniczych jest laktoza, która jest nośnikiem dla sterydów. Ilość tej substancji pomocniczej w produkcie generycznym w porównaniu z produktem oryginalnym nieznacznie się różni. Dwóch niezależnych ekspertów wypowiedziało się, że nie ma to wpływu na depozycję sterydu w oskrzelach.

W 2003 roku na bazie pierwszych wytycznych EMA w Holandii zostały zarejestrowane produkty lecznicze stosowane w POCHP z inhalatorem, który był badany w badaniach in vitro. Następnie dwa kolejne kraje zarejestrowały na własnym terytorium produkty lecznicze z inhalatorem przebadanym tylko w badaniach in vitro i który spełniał 9 kryteriów opracowanych przez EMA w granicach  $\pm 15\%$  w stosunku do produktu oryginalnego. Ponieważ produkt leczniczy działa miejscowo (choć część produktu może się wchłaniać z drzewa oskrzelowego, ale ten sam problem dotyczy produktu oryginalnego) w związku z tym należy rozstrzygnąć czy warunki in vitro co do zbadania dysku (dwóch podmiotów odpowiedzialnych – ██████████ i ██████████), który jest oparty o materiały i badania jednostki referencyjnej jaką jest Politechnika Warszawska są wystarczające za dowód na jednakową skuteczność mieszczącą się w granicach  $\pm 15\%$  czy nie. Zgodnie z wiedzą farmakologiczną jeśli są odpowiednie wytyczne i produkt jest przebadany w ten sposób i są doniesienia, że były prowadzone badania in vitro i na tej podstawie odstąpiono od wykonywania badań klinicznych oraz biorąc pod uwagę, że trudno jest dobrać populację, dodatkowo są to podmioty krajowe, dla których koszt badań klinicznych byłby ogromny, bezpieczeństwo mogłoby być zagrożone jeśli inhalator nie spełniał kryteriów, nie ma podstaw do uznania, że inhalator tych warunków nie spełnia. Monitorowanie stosowania produktów leczniczych jest konieczne pod kątem bezpieczeństwa i skuteczności.

Wśród wielu opinii ekspertów w tej sprawie tylko jedna opinia wskazywała na wątpliwości i sugerowała ewentualne wykonanie badań klinicznych. Należy podkreślić, że klinicysta zauważył, że takie badanie kliniczne jest trudno zaplanować i jego wyniki mogłyby być nieobiektywne, ponieważ struktura drzewa oskrzelowego u każdego pacjenta może być różna. W związku z tym badania in vitro byłyby bardziej powtarzalne niż badania in vivo w odniesieniu do samego dysku. Opinie naukowców w odniesieniu do obu produktów są podobne.

Zastrzeżenia w przedstawionej opinii jednego profesora dotyczyły inhalatora i porównywanych oporów wewnętrznych. Natomiast impaktor kaskadowy Andersena w opinii referującego jest urządzeniem „z górnej półki”, wiarygodnym. Nie bez znaczenia jest również aspekt ekonomiczny wprowadzania na polski rynek produktów generycznych i jeżeli produkt leczniczy nie budzi zastrzeżeń to opinia powinna być jednoznaczna.

Komisja uważa, że wielkość cząstek laktozy może mieć znaczenie, ale trzeba zwrócić uwagę, że porównywane są dwa produkty, nie jest to badanie niezależne. Gdyby faktycznie wielkość cząstek laktozy miała znaczenie to w badaniu in vitro uzyskaliby się różne wyniki porównawcze, ponieważ badana jest depozycja in vitro, na poszczególnych półkach, które naśladują drzewo oskrzelowe. Badania in vitro są bardziej odtwarzalne i obiektywne w sensie porównywania dwóch wielkości, dlatego jeśli depozycja cząstek w impaktorze jest sama taka to różnica w wielkości cząstek laktozy nie ma znaczenia dla rozkładu cząstek.

Badania depozycji dawki efektywnej były wykonane przy trzech różnych prędkościach podawania co jest bardzo istotne. W związku z tym powtarzalność wyników badań in vitro będzie zdecydowanie większa niż przy zaproponowaniu jakiegoś modelu badania klinicznego, zwłaszcza, że budowa drzewa oskrzelowego anatomicznie jest taka sama, ale w szczegółach geometria różni się u każdego człowieka i dlatego wyniki nie będą powtarzalne. Jeśli depozycja będzie większa, ale miejscowa to mogą wystąpić działania niepożądane, ale mało istotne, nie będą one zagrażać zdrowiu lub życiu. W produktach leczniczych generycznych substancje pomocnicze mogą wykazywać różnice ilościowe w stosunku do produktu oryginalnego i mogą dawać też działania niepożądane.

Głównym poruszonym problemem jest to czy badania in vitro dysku są wystarczające, żeby dopuścić produkt leczniczy do obrotu bez wykonywania badań klinicznych. Problem laktozy pojawia się w opiniach ekspertów, ale podstawowym problemem jest badanie dysku.

Podkreślono, że sam dysk spełnia 9 kryteriów wytycznej EMA. Wytyczna nie dotyczy nośnika, natomiast sam dysk spełnia kryteria. W europie są kraje, które zarejestrowały inhalatory stosowane w astmie na podstawie badań in vitro.

Przewodniczący poprosił o opinię ekspertów Urzędu odnośnie oceny jakościowej tego produktu leczniczego.

Po dyskusji na temat spełnienia 9 kryteriów wytycznej EMA dla produktu leczniczego Komisja zdecydowała poprosić o dodatkowe wyjaśnienia podmiotów odpowiedzialnych w sprawie wielkości cząstek laktozy i czy to może wpływać na Bezpieczeństwo i Skuteczność powyższych produktów leczniczych.

*Przewodniczący Komisji ds. Produktów Leczniczych  
prof. dr hab. n. farm. Aleksander Mazurek*