

Komentarz do pracy Tomasza Sosnowskiego

Prof. dr hab. n. med.
Michał Pirożyński

Klinika Anestezjologii
i Intensywnej Terapii CMKP

Kierownik:
Dr med. Małgorzata Malec-
Milewska

G Ł O S W D Y S K U S J I

Commentary to the article by Tomasz Sosnowski - Evaluation of novel powder formulation of fluticasone propionate

S U M M A R Y

Comparison of two oral inhalatory medicinal products - innovative and generic basing on recommendations of the European Medicines Agency is provided. This is a comment to an article published earlier by Prof Tomasz R. Sosnowski.

Omówiono zasady porównywania dwóch produktów leczniczych: innowacyjnego i odtwórczego w oparciu o zalecenia Europejskiej Agencji Leków. Jest to komentarz do opublikowanego wcześniej artykułu prof. Tomasza R. Sosnowskiego.

Pirożyński M.: Komentarz do pracy T. Sosnowskiego – Ocena nowej formułacji proszku do inhalacji zawierającej propionian flutikazonu. *Alergia*, 2011, 3: 35-36

Komentarz do pracy Tomasza Sosnowskiego – Ocena nowej formułacji proszku do inhalacji zawierającej propionian flutikazonu

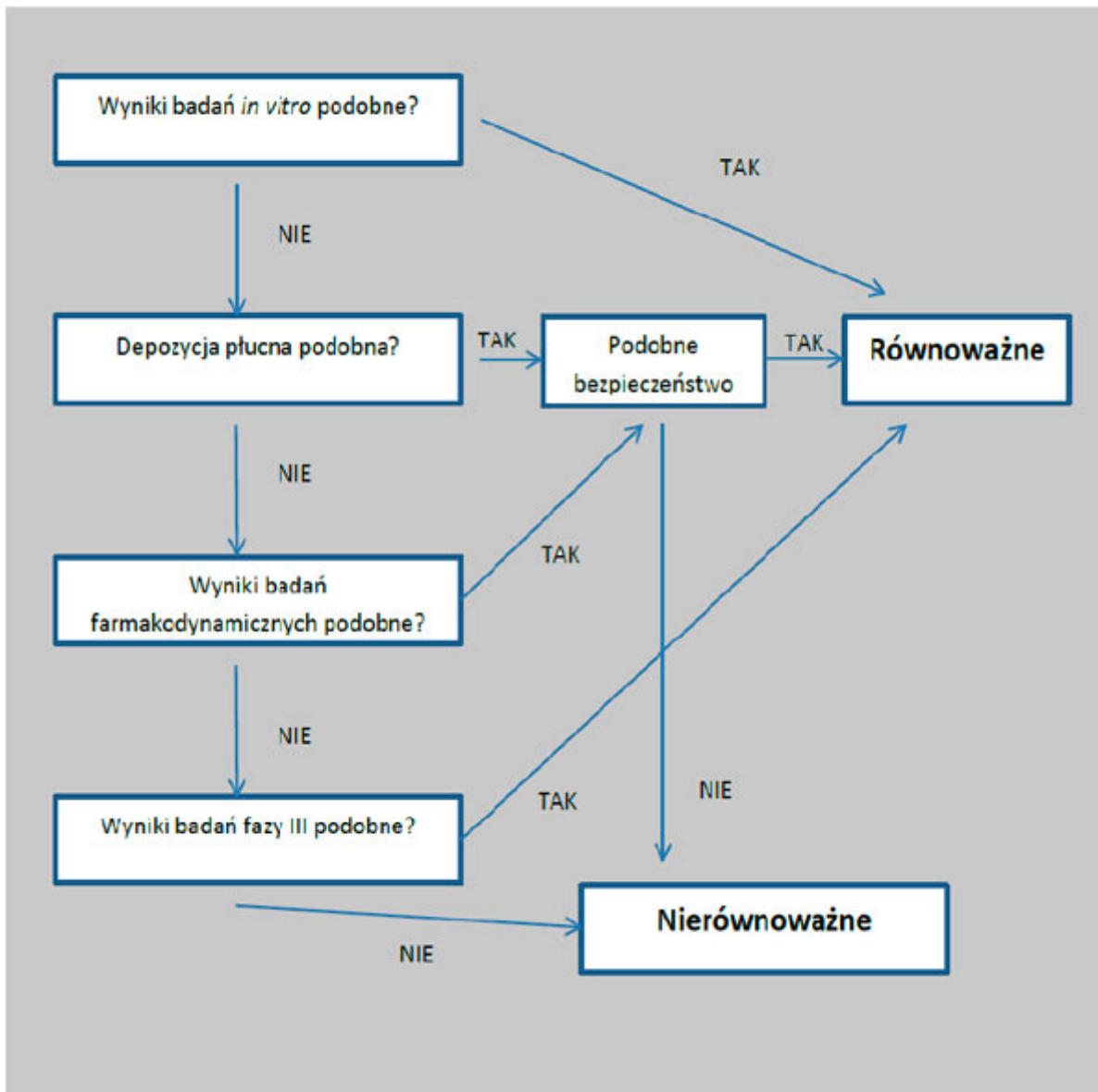
Z wielkim zainteresowaniem przeczytałem pracę Profesora Tomasza Sosnowskiego dotyczącą porównania formułacji dwóch produktów zawierających tę samą molekułę leczniczą propionian flutikazonu (1). Praca pochodzi z czołowego ośrodka zajmującego się aerozolami zarówno leczniczymi jak i toksycznymi .

Zajmując się od lat terapią inhalacyjną bardzo się ucieszyłem, że będzie dostępny produkt leczniczy zawierający w swojej dozie o połowę mniejszą dawkę leku zachowując tę samą skuteczność kliniczną. Każdemu z nas zależy by chory otrzymywał najmniejszą dawkę leczniczą tak by zminimalizować generowane objawy steroidoterapii wynikające z jednej strony z deponowania steroidów w przestrzeni pęcherzykowej (cząstki bardzo małe) a z drugiej w nosogardzieli (cząstki duże).

Czy możemy porównać w warunkach laboratoryjnych dwa lecznicze produkty inhalacyjne o odmiennej formułacji aerosolizowane przy pomocy dwóch różnych inhalatorów proszkowych? Autor twierdzi, że tak uważając , że zgodnie zapisami Farmakopei oba muszą być badane „przy jednakowym spadku ciśnienia w każdym z nich, wynoszącym 4 kPa”. Twierdzi, że nie byłoby poprawne porównywanie działania różnych inhalatorów proszkowych przy jednakowym przepływie. Będąc klinicystą stawiam sobie pytanie czy w warunkach klinicznych (nielaboratoryjnych) możemy przyjąć takie stwierdzenie. Przecież chory nie dostosowuje przez siebie generowanego przepływu do konkretnego inhalatora. Zagadnienia te dla osób zajmujących się dopuszczaniem do obrotu produktów

inhalacyjnych stanowią duże wyzwanie. Zalecenia przyjęte przez liczne agencje regulacyjne [Unia Europejska - EMA (European Medicines Agency), USA - FDA (Federal Drug Administration), Kanada – Health Canada] różnią się między sobą, ale główna zasada dopuszczania inhalacyjnych produktów leczniczych jest podobna (2). EMA zaleca dopuszczanie odtwórczych inhalacyjnych produktów leczniczych w oparciu o spełnienie kolejnych warunków wykazujących podobieństwo produktów (Rycina 1) (3). Zalecenia te, w przeciwieństwie do założeń przyjętych przez prof. Sosnowskiego w swojej publikacji, wymagają by przepływy potrzebne do wygenerowania aerozolu były podobne. Jeżeli nie są, to równoważność terapeutyczna musi być oparta o dalsze badania na docelowej grupie chorych. Przyjęty przez autora skrót myślowy, że skoro jeden inhalator dostarcza większą masę molekuł w postaci aerozolu drobnocząstkowego w stosunku do produktu referencyjnego (dwukrotnie większą) to uzasadnia to redukcję o połowę dawki leczniczej badanego inhalatora. Wymaga to jednak udowodnienia w badaniu klinicznym, w którym udowodniona zostanie równoważność terapeutyczna. Sam pomysł nie jest nowym, bowiem identycznym wywodem posłużono się przy rejestracji beklometazonu na nośniku niefreonowym. Jednak w tej procedurze dopuszczeniowej produktu leczniczego, poza badaniami in – vitro wykazującymi wzbogaconą frakcję drobnocząstkową, dołączono badania wykazujące możliwość redukcji dawki (4;5). A warto nadmienić, że rozkład generowanego aerozolu był badany przy tym samym przepływie na impaktorze Andersena. Co zresztą zauważa sam autor.

Autor porównuje dwa odmienne inhalatory proszkowe – Cyklohaler i Dysk. Cyklohaler charakteryzuje się wysokim oporem wewnętrznym zatem by spełnić wymogi formalne badania in – vitro inhalatora konieczne było stosowanie przepływu 100 dm³/min a dla Dysku – 80 dm³/min (1). Zatem bezpośrednie porównywanie inhalatorów o różnych oporach wewnętrznych w oparciu jedynie o dane in-vitro nie jest zgodne z stosowanymi zaleceniami (2;6).



Postępując w duchu zaleceń EMA należałoby raczej porównać otrzymane wyniki pomiarów przeprowadzonych w realnych zakresach przepływów dla populacji docelowej proponowanych produktów (odpowiednie zapisy Charakterystyki Produktu Leczniczego) referencyjnego i badanego. Może się wówczas okazać, że produkty są podobne, ale wymaga to dowodu klinicznego zgodnie z zaleceniami EMA (3). W badaniu klinicznym musi być wykazana równoważność terapeutyczna obu produktów (3).

Autor w swojej analizie pominął ocenę powtarzalności emitowanej dawki różnych serii tego samego produktu. Nie wiemy czy badany Cyklohaler oraz Dysk emitują powtarzalne dawki aerozolu. Nie wystarczy wykazanie powtarzalności w jednym badaniu – jak pokazał autor. Dyskusja nad wyborem liczby serii – 3 lub więcej przekracza ramy tego komentarza, aczkolwiek warto przytoczyć dane z FDA, że należałoby wykonać pomiary 10 inhalatorów z 3 różnych serii produktu (6).

Ciekawym założeniem jest stwierdzenie, że cząstki 5 mcm trafiają do obwodowych dróg oddechowych. Według Carvalho i wsp wartość ta powinna raczej wynosić 3 μm (7). W pracy Stahlhofena cząstki o rozmiarach 6 μm deponują głównie w dużych drogach oddechowych, a 3 μm w małych (8). Dane te zostały potwierdzone przez Zanena na grupie chorych na astmę (9).

Stwierdzenie autora, że dawka cząstek drobnych uzyskana z nowej formułacji CNG 125 jest taka sama jak masa cząstek drobnych uzyskiwanych z produktu D 250 nie ma przełożenia klinicznego, bowiem dotyczy generacji aerozolu przy różnych przepływach. Wyniki badania *in – vitro* nie można przełożyć wprost na wyniki kliniczne jeżeli dotyczą różnych inhalatorów, o odmiennych oporach wewnętrznych generatora (3). Efekt terapeutyczny leków inhalacyjnych zależy od toru oddychania, siły i prędkości przepływu, stopnia aerolizacji proszku, jego higroskopijności, i wielu innych czynników.

Jak widać z wyników pracy Sosnowskiego oba inhalatory znacznie się różnią, dostarczając odmienne dawki aerozolu do obwodowych dróg oddechowych. Może się okazać, że badając depozycję obu produktów leczniczych przy zastosowaniu różnych przepływów uzyskamy zupełnie odmienne wartości depozycji, tym samym otrzymamy zupełnie inne wnioski dotyczące dawkowania. Dla chorego ma to bezpośrednio implikacje, niemożności zamiennego korzystania z odtwórczego produktu leczniczego. Wnioski autora są swej wymowie zbyt daleko idące. Nie można wniosków o wymowie klinicznej opierać wyłącznie na danych *in-vitro*, zwłaszcza gdy mamy do czynienia z dwoma różniącymi się oporami wewnętrznymi inhalatorami. W warunkach laboratoryjnych inhalator cyclohaler dostarcza większej masy cząstek o średnicy < 5 µm, ale w warunkach rzeczywistych gdy przepływ generujący aerozol jest mniejszy od tego optymalnego dawka może być inna. Tym samym inhalatory te, w oparciu jedynie o te wyniki laboratoryjne, nie mogą być stosowane zamiennie. □

Piśmiennictwo : 1. Sosnowski T. Ocena nowej formułacji proszku do inhalacji zawierającej propionian flutikazonu. *Alergia* 2010;3:13-7. 2. O'Connor D, Adams WP, Chen ML, Daley-Yates P, Davis J, Derendorf H, Ducharme MP, Fuglsang A, Herrle M, Hochhaus G, Holmes SM, Lee SL, Li BV, Lyapustina S, Newman S, Oliver M, Patterson B, Peart J, Poochikian G, Roy P, Shah T, Singh GJ, Sharp SS. Role of pharmacokinetics in establishing bioequivalence for orally inhaled drug products: workshop summary report. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2011 June;24(3):119-35. 3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents. CPMP/EWP/4151/00 Rev 1 2009. 4. Leach C. Targeting inhaled steroids. *Int J Clin Pract Suppl* 1998 September;96:23-7. 5. Davies RJ, Stampone P, O'Connor BJ. Hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate extrafine aerosol provides equivalent asthma control to chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate at approximately half the total daily dose. *Respir Med* 1998 June;92 Suppl A:23-31. 6. Adams WP, Ahrens RC, Chen ML, Christopher D, Chowdhury BA, Conner DP, Dalby R, Fitzgerald K, Hendeles L, Hickey AJ, Hochhaus G, Laube BL, Lucas P, Lee SL, Lyapustina S, Li B, O'Connor D, Parikh N, Parkins DA, Peri P, Pitcairn GR, Riebe M, Roy P, Shah T, Singh GJ et al. Demonstrating Bioequivalence of Locally Acting Orally Inhaled Drug Products (OIPs): Workshop Summary Report. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010 February;23(1):1-29. 7. Carvalho TC, Peters JI, Williams RO, III. Influence of particle size on regional lung deposition--what evidence is there? *Int J Pharm* 2011 March 15;406(1-2):1-10. 8. Stahlhofen W, Rudolf G, James AC. Intercomparison of Experimental Regional Aerosol Deposition Data. *Journal of Aerosol Medicine* 1989;2(3):285-308. 9. Zanen P, Go LT, Lammers JW. The efficacy of a low-dose, monodisperse parasympatholytic aerosol compared with a standard aerosol from a metered-dose inhaler. *Eur J Clin Pharmacol* 1998 March;54(1):27-30.

Zamknij

Drukuj