

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Заявителят Sun Pharmaceuticals е подал заявление в съответствие с член 10, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО по децентрализираната процедура за Budesonide SUN 250 микрограма/2 ml суспензия за небулизатор, Budesonide SUN 500 microgram/2 ml суспензия за небулизатор, Budesonide SUN 1 000 микрограма/2 ml суспензия за небулизатор и свързаните с него имена (NL/H/4194/001-003/DC). Референтният лекарствен продукт за това заявление е Pulmicort Respules (250 микрограма/2 ml, 500 микрограма/2 ml, 1 000 микрограма/2 ml), регистриран от AstraZeneca. Budesonide суспензия за небулизатор, която е глюкокортикостероид с високо локално противовъзпалително действие, е инхалационен лекарствен продукт, състоящ се от суспензия за небулизатор, съдържаща активното вещество в неразтворима форма.

Заявителят е кандидатствал за следните показания:

- възрастни и деца, по-специално деца на възраст над 4 години с бронхиална астма, които трябва да се лекуват с кортикостероиди и за които други локални лекарствени форми са незадоволителни или неподходящи,
- деца на възраст от 6 месеца до 4 години с повтарящи се или постоянни оплаквания от кашлица и/или хрипове, при които се предполага диагноза астма,
- много сериозен псевдокруп (Laryngitis subglottica), при който е показана хоспитализация.

Основанията на процедурата по сезиране са разногласия, по отношение на които *in-vitro* данните се считат за ключови за оценката на еквивалентността на референтния и тестовия продукт за това заявление.

Ръководство на CHMP относно изискванията за клиничната документация за орално вдишвани продукти (OIP) (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1), наричано по-долу „Ръководство за OIP еквивалентност“, предвижда в раздел 4.3, че: „За суспензиите за небулизиране терапевтичната еквивалентност трябва да бъде демонстрирана чрез in vivo проучвания, освен ако не е получено основание за използването на други видове изследвания за демонстриране на еквивалентност.“ и в раздел 5.2, че „За съкратените заявления терапевтичната еквивалентност за референтен лекарствен продукт трябва да бъде доказана. В някои случаи използването само на сравнителни in vitro данни, получени чрез приет метод (напр. каскаден импактор/импингер), може да се счита за приемливо, ако продуктът отговаря на всички от следните критерии (в сравнение с референтния продукт) “.

Критериите за обосноваване на еквивалентността включват: активно вещество, идентична фармацевтична форма, активно вещество в твърдо състояние, качествените и/или количествените разлики в помощните вещества не трябва да влияят върху работата на продукта и не трябва да променят профила му на безопасност, подобна целева доза трябва да бъде сходна (в рамките на +/- 15 %) и сравнението на аеродинамичното разпределение на частиците по размер (APSD) тест/референтното съотношение (T/R) трябва да бъде в рамките на +/- 15 % (CI 90 %), с най-малко 4 групи етапи. Обосновката трябва да се основава на очакваните места за отлагане в белите дробове.

Въз основа на ръководството за OIP еквивалентност заявителят не е провел клинични проучвания в подкрепа на заявлението и вместо това е предоставил резултатите от *in vitro* тестове.

Всички изисквания на ръководството са изпълнени, освен изискването за аеродинамичната характеристика на тестовия продукт в сравнение с референтния продукт, изпълнен за етапа на импактор или обоснована група етапи. Всички концентрации са тествани и са наблюдавани разлики за някои групирани етапи на сравнението APSD, тъй като 90-те доверителни интервали

на съотношението T/R са извън предварително определения максимален допустим диапазон на променливост от +/- 15 % (85, 117,65).

За да обоснове наблюдаваната разлика, заявителят предостави обширна характеристика на тестовия и референтен продукт. Всички *in vitro* тестове, проведени с тестовия и референтния продукт като суспензия за небулизация преди небулизиране, показаха, че суспензиите на небулизатора имат еквивалентни химични и физични характеристики, като същите критични атрибути за качество (CQA), които биха могли да окажат влияние върху разтварянето и абсорбцията на активното вещество в белия дроб (включително плътност, вискозитет, повърхностно напрежение, ресуспендируемост, скорост на утаяване, pH, осмолалитет и разпределение на частиците по размер [PSD] на суспендираните частици).

Две загрижени държави членки (CMS), а именно Обединеното кралство и Италия, считат, че терапевтичната еквивалентност на продуктите не е доказана поради следните причини:

- По отношение на PSD в суспензията за небулизация преди небулизиране, беше счетено, че предоставените данни и информация за използвания метод (морфология G31D) не са достатъчни за демонстриране на еквивалентност на тестовия и референтния продукт.
- Сравнението на APSD между тестовия и референтния продукт, което се счита за CQA, е извън максимално допустимия предварително определен диапазон на променливост от 85,00-117,65% и следователно критериите за ръководството за OIP еквивалентност не са изпълнени, поради което еквивалентността не е доказана.
- Освен това беше счетено, че обосновките, изложени за наблюдаваните разлики за резултатите от APSD, не са приемливи и че предоставените аргументи и данни могат да повдигнат допълнителни опасения, свързани с качеството на тестовия продукт.

Цялостно обобщение на научната оценка на CHMP

Budesonide Sun е лекарствен продукт, предназначен за приложение в белия дроб и състоящ се от суспензия за небулизатор, съдържаща единственото активно вещество в неразтворима форма.

Въз основа на предоставените данни CHMP счита, че е достатъчно доказано, че суспензиите за небулизиране на тестовите и референтните продукти имат сходни химични и физични характеристики, както и същия качествен и количествен състав, същата полиморфна форма на активното вещество, същите CQAs, които могат да окажат влияние върху разтварянето и абсорбцията на активното вещество в белия дроб, включително плътност, вискозитет, повърхностно напрежение, ресуспендируемост, скорост на утаяване, pH, осмолалитет, разпределение на частиците по размер в суспензията преди небулизация, с и без агломерати и форма на частиците.

CHMP счита, че е доказана еквивалентност между тестовия и референтния продукт по отношение на PSD, тъй като заявителят демонстрира годността на Malvern Morphology G3SE-ID, подготовката на пробата е ясно описана и методът е адекватно валидиран.

Въпреки това някои резултати от сравнителната оценка по отношение на APSD, което е CQA, което позволява повече от всеки друг параметър да се предвидят аеродинамичните характеристики на продукта, измерени чрез валидиран метод на въздействие, не успяха да подкрепят еквивалентността между тестовия и референтния продукт. По-ниска стойност на 90 % CI на средното съотношение T/R се наблюдава извън допустимия диапазон на променливост от +/- 15 % (85-117,65) за някои групирани етапи и е под 1 за почти всички групирани етапи. Тъй като неуспехите са само в по-ниската стойност на CI, може да се идентифицира систематично

отклонение, което води до по-ниска фракция на активното вещество, достъпно по време на небулизация за тестовия продукт.

Може да се отбележи, че количеството на активното вещество, задържано в ампулите, е по-голямо за изпитвания продукт, отколкото за референтния продукт, и следователно се счита, че количеството, задържано на повърхността на ампулите след изливане на съдържанието (от флакона до небулизатора), може да окаже влияние върху количеството активно вещество, което се небулизира. Заявителят твърди, че наблюдаваните разлики в APSD могат да бъдат отдадени на факта, че доставената доза на тестовите проби е по-ниска от доставената доза на пробите от референтния продукт. Това обаче не може да бъде потвърдено, тъй като не са представени доказателства в подкрепа на тази хипотеза.

В рамките на тази процедура е проведена консултация с Работна група по качеството (QWP). QWP заключава, че APSD чрез каскаден импактор е подходящ метод за демонстриране на сравнимост на аерозолизираната суспензия. Трябва да бъде признато, че методът може да бъде свръхдискриминационен и потенциално може да открие различия, които не винаги са от клинично значение, QWP също подчерта, че повишеният процент на грешки трябва да бъде адресиран *a priori* (напр. увеличаване на силата на хипотезата) и не трябва да се приемат системни отклонения от активното вещество, концентрацията на продукта или размер на групата частици. По отношение на наблюдаваните разлики в APSD влиянието на два потенциални фактора (т.е. променливост на метода и остатъчна суспензия във флакона), които биха могли да бъдат отговорни за наблюдаваното отклонение, не са проучени изцяло и обсъдени от заявителя. Тази обосновка е приета от CHMP.

Заявителят предложи да приложи препълване на суспензията за небулизатор в ампулата на тестовия продукт като коригиращо действие за идентифицираните проблеми с качеството. Въвеждането на препълване обаче трябва да бъде ясно оправдано по време на фармацевтичната разработка и не може да бъде средство за *последващо* смекчаване на проблем с качеството, поради което този подход не се счита за приемлив от CHMP в контекста на тази процедура по сезиране. Освен това, при липса на подкрепящи данни, генерирани с продукта, съдържащ препълването, не може да се заключи, че прилагането на такова препълване наистина би довело до сходни доставени дози, изпускани от ампулите и впоследствие без структурна тенденция на съотношение APSD T/R <1.

Като цяло, CHMP счита, че терапевтичната еквивалентност между референтния и тестовия продукт не е доказана. По-специално, не е доказано, че аеродинамичната характеристика на Budesonide Sun е еквивалентна на тази на референтния лекарствен продукт и следователно не може да се изключи това да не доведе до клинично значими разлики. Поради това CHMP заключава, че съотношението полза/риск на Budesonide SUN не е благоприятно.

Цялостно обобщение на научната оценка на CHMP след повторната оценка

След като получи отрицателно становище след приключване на процедурата по сезиране на CHMP, съгласно член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО, заявителят поиска повторна оценка въз основа на следните основания:

Първо, обосновката за наблюдаваните разлики в оценката на APSD въз основа на по-високото нетно съдържание на референтния продукт и получената обосновка за коригиране на обема на пълнежа; второ, обосновките, предвидени за наблюдаваните разлики за резултатите от APSD, са добре подкрепени от проведените проучвания за ориентацията на приетата доза; трето, приемливостта на средната и най-високата сила на дозата, въз основа на пропорционалността на дозата с най-ниската сила на дозата, за която е доказано приемливо сравнително поведение на APSD спрямо референтния продукт; на четвърто място, целесъобразността на определянето на

подобен PSD в суспензията за небулизиране преди и след небулизация по метода на Morphology G31D като заместител на оценката на APSD по метода на въздействие.

За първото основание CHMP не счита, че е достатъчно доказано, че наблюдаваните разлики в APSD се дължат на най-високото нетно съдържание на референтния продукт и следователно коригирането на теглото на пълнежа не е оправдано. Освен това CHMP потвърди първоначалната си позиция, че въвеждането на препълване трябва да бъде ясно оправдано по време на фармацевтичната разработка и не може да бъде средство за *последващо* смекчаване на проблем с качеството.

По отношение на проучването за ориентация на съхранение, CHMP счита, че предоставените данни не подкрепят обосновката, че по-голямото нетно запълване на референтния продукт е причина за наблюдаваните разлики при оценката на APSD.

За третото основание за повторно изследване CHMP отбелязва, че резултатите от APSD за най-ниската концентрация (0,25 mg/2 ml) задоволително отговарят на всички изисквания, както са посочени в ръководството за OIP еквивалентност, но се стигна до заключението, че освен дозовата пропорционалност на трите дозови концентрации, трябва да се демонстрира сравнимо APSD поведение между отделните концентрации на референтните и тестовите продукти.

Накрая, за четвъртото основание, CHMP отбелязва, че резултатите от PSD относно суспензията в ампулите могат да се считат за сходни, но не се съгласи, че резултатите от PSD след небулизиране, получени чрез технологията Malvern Morphology G3SE-ID, могат да заменят оценката на APSD с импактор и следователно оценката на PSD след небулизиране чрез технологията Malvern Morphology G3SE-ID не може да се счита за сурогат за оценка на APSD по метода на въздействие.

В заключение, причините за наблюдаваните разлики в APSD остават несигурни и от гледна точка на качеството не са изпълнени всички изисквания *съгласно* ръководството за OIP еквивалентност. В тази процедура на повторно разглеждане заявителят не е предоставил нова аргументация или обяснение за обосновка на записаните разлики. При липса на доказателства за терапевтична еквивалентност въз основа на всички изисквания на ръководството за OIP еквивалентност, CHMP потвърждава първоначалния си извод, че съотношението полза-риск на лекарствения продукт Budesonide SUN не е благоприятно.

Основания за становището на CHMP

Като се има предвид, че

- Комитетът взе предвид сезирането по член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО,
- Комитетът взе под внимание съвкупността от предоставените от заявителя данни във връзка с направените възражения като потенциален сериозен риск за общественото здраве, по-специално данните, предоставени в подкрепа на доказването на сходството между физиохимичните свойства и качествените характеристики на референтния лекарствен продукт и тези на изпитвания лекарствен продукт,
- Комитетът отбелязва, че резултатите от сравнението на аеродинамичното разпределение на частиците по размер (APSD), което е критичен атрибут за качеството на аеродинамичните характеристики на частиците, са извън предварително определения максимален допустим диапазон на променливост от +/- 15 % за някои групирани етапи, следователно резултатите от APSD не отговарят на изискванията на ръководството за OIP еквивалентност (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1), следователно Комитетът е на мнение, че еквивалентността на

аеродинамичното представяне на Budesonide Sun спрямо тази на референтния лекарствен продукт не е доказана,

- Комитетът взе под внимание отговора на Работната група по качеството,
- Комитетът взе предвид основанията за преразглеждане, представени от заявителя, и последващата оценка от (съ)докладчиците,
- Взети заедно, Комитетът счита, че наличните данни не са достатъчни за доказване на еквивалентност между референтния и изпитвания продукт и че клинично значими различия не могат да бъдат изключени,

вследствие от това Комитетът счита, че съотношението полза/риск за Budesonide SUN и свързани с него имена не е благоприятно.

Следователно Комитетът препоръчва отказ за издаване на разрешение за употреба на Budesonide SUN и свързани с него имена в референтната държава и в засегнатите държави членки.