

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der Antragsteller Sun Pharmaceuticals hat gemäß Artikel 10 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG einen Antrag nach dem dezentralisierten Verfahren für die Verneblersuspension Budesonid SUN 250 Mikrogramm/2 ml, die Verneblersuspension Budesonid SUN 500 Mikrogramm/2 ml, die Verneblersuspension Budesonid SUN 1 000 Mikrogramm/2 ml sowie verbundene Bezeichnungen gestellt (NL/H/4194/001-003/DC). Das Referenzarzneimittel bei diesem Antrag ist das von AstraZeneca angemeldete Pulmicort Respules (250 Mikrogramm/2 ml, 500 Mikrogramm/2 ml, 1 000 Mikrogramm/2 ml). Die Verneblersuspension Budesonid ist ein Glucocorticoid mit einer hohen lokalen entzündungshemmenden Wirkung. Es handelt sich um ein Inhalationsarzneimittel, das aus einer Suspension für einen Vernebler besteht, die den Wirkstoff in unlöslicher Form enthält.

Der Antragsteller hat den Antrag für die folgenden Indikationen gestellt:

- Erwachsene und Kinder, insbesondere Kinder ab 4 Jahren, mit Bronchialasthma, die mit Corticoiden behandelt werden sollten und für die andere lokale Darreichungsformen nicht zufriedenstellend oder ungeeignet sind,
- Kinder im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren mit rezidivierenden oder anhaltenden Beschwerden im Zusammenhang mit Husten und/oder pfeifendem Atmen, bei denen der Verdacht auf Asthma besteht,
- sehr schwerer Pseudokrupp (*Laryngitis subglottica*), bei dem eine Einweisung in ein Krankenhaus indiziert ist.

Die Gründe für das Befassungsverfahren waren Unstimmigkeiten darüber, welche In-vitro-Daten für die Bewertung der Äquivalenz des Referenzprodukts und des Testprodukts für diesen Antrag als ausschlaggebend betrachtet werden.

In der *Leitlinie des CHMP zu den Anforderungen an die klinische Dokumentation für orale Inhalationsprodukte (OIP)* (Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP)) (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1), im Folgenden „Leitfaden zur OIP-Äquivalenz“, heißt es in Abschnitt 4.3: „Bei Suspensionen für einen Vernebler sollte die therapeutische Äquivalenz durch In-vivo-Studien nachgewiesen werden, sofern keine Gründe für die Verwendung anderer Studien zum Nachweis der Äquivalenz vorgebracht werden.“ In Abschnitt 5.2 heißt es: „Bei verkürzten Anträgen ist die therapeutische Äquivalenz mit einem Referenzarzneimittel zu begründen. In einigen Fällen kann die ausschließliche Verwendung vergleichender In-vitro-Daten, die anhand einer anerkannten Methode gewonnen wurden (z. B. mehrstufiger Impaktor/Impinger), als akzeptabel betrachtet werden, wenn das Produkt alle folgenden Kriterien (im Vergleich zum Referenzprodukt) erfüllt.“

Kriterien für die Begründung der Äquivalenz sind unter anderem der Wirkstoff, die identische Darreichungsform, der Wirkstoff in festem Zustand, qualitative und/oder quantitative Unterschiede bei den sonstigen Bestandteilen sollten die Leistung eines Produkts nicht beeinflussen und sein Sicherheitsprofil nicht verändern, die ähnliche verabreichte Zieldosis sollte ähnlich sein (+/- 15 %), und die Vergleiche der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung (APSD) des Test-Referenz-Verhältnisses (T/R) sollten bei +/- 15 % (90 %-KI) liegen, wobei wenigstens 4 Gruppen von Stufen verwendet werden. Die Begründung sollte auf den erwarteten Depositionsstellen in den Lungen basieren.

Auf der Grundlage des Leitfadens zur OIP-Äquivalenz führte der Antragsteller keine klinischen Studien zur Stützung seines Antrags durch, sondern legte die Ergebnisse von In-vitro-Tests vor.

Alle Anforderungen des Leitfadens wurden erfüllt, außer dem Erfordernis der aerodynamischen Leistung des Testprodukts im Vergleich zum Referenzprodukt pro Impaktorstufe oder begründete

Gruppe von Stufen. Alle Stärken wurden getestet; bei einigen gruppierten Stufen des APSD-Vergleichs wurden Unterschiede festgestellt, da die 90 %-Konfidenzintervalle für das T/R-Verhältnis außerhalb des vorab festgelegten maximal zulässigen Variabilitätsbereichs von +/- 15 % (85, 117,65) lagen.

Als Begründung für den festgestellten Unterschied legte der Antragsteller eine umfangreiche Charakterisierung des Test- und des Referenzprodukts vor. Alle In-vitro-Tests, die mit dem Testprodukt und dem Referenzprodukt als Suspension für einen Vernebler vor der Verneblung durchgeführt wurden, zeigten, dass die Verneblersuspensionen äquivalente chemische und physikalische Merkmale aufwiesen, z. B. dieselben kritischen Qualitätsattribute (CQA), die einen Einfluss auf die Auflösung und Absorption des Wirkstoffs in der Lunge haben können (u. a. Dichte, Viskosität, Oberflächenspannung, Resuspendierbarkeit, Sedimentationsgeschwindigkeit, pH-Wert, Osmolalität und Partikelgrößenverteilung [PSD] der suspendierten Partikel).

Zwei betroffene Mitgliedstaaten – das Vereinigte Königreich und Italien – waren der Auffassung, dass die therapeutische Äquivalenz der Produkte aus folgenden Gründen nicht nachgewiesen wurde:

- Bezüglich der PSD in der Verneblersuspension vor der Verneblung wurde die Meinung vertreten, dass die für die verwendete Methode (Morphologi G31D) gelieferten Daten und Informationen nicht geeignet seien, die Äquivalenz des Test- und des Referenzprodukts nachzuweisen.
- Der APSD-Vergleich zwischen Test- und Referenzprodukt, der als CQA gilt, lag außerhalb des vorab festgelegten maximal zulässigen Variabilitätsbereichs von 85,00–117,65 %; daher seien die Kriterien des Leitfadens für OIP-Äquivalenz nicht erfüllt, und die Äquivalenz sei nicht nachgewiesen.
- Darüber hinaus herrschte die Auffassung, dass die dargelegten Begründungen der bei den APSD-Ergebnissen festgestellten Unterschiede nicht akzeptabel seien und dass die gelieferten Argumente und Daten zusätzliche Bedenken in Bezug auf die Qualität des Testprodukts aufkommen lassen könnten.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP

Budesonid Sun ist ein Arzneimittel, das in die Lunge verabreicht wird und aus einer Suspension für einen Vernebler besteht, die den einzigen Wirkstoff in unlöslicher Form enthält.

Auf der Grundlage der zur Verfügung gestellten Daten war der CHMP der Auffassung, dass angemessen gezeigt wurde, dass die Verneblersuspensionen des Test- und des Referenzprodukts ähnliche chemische und physikalische Merkmale aufwiesen, z. B. dieselbe qualitative und quantitative Zusammensetzung, dieselbe polymorphe Form des Wirkstoffs, dieselben CQA, die einen Einfluss auf die Auflösung und Absorption des Wirkstoffs in der Lunge haben könnten, u. a. Dichte, Viskosität, Oberflächenspannung, Resuspendierbarkeit, Sedimentationsgeschwindigkeit, pH-Wert, Osmolalität und Partikelgrößenverteilung der Suspension vor der Verneblung mit und ohne Agglomerate und Partikelform.

Der CHMP war der Ansicht, dass die Äquivalenz von Test- und Referenzprodukt hinsichtlich der PSD nachgewiesen wurde, da der Antragsteller die Eignung von Malvern Morphologi G3SE-ID nachgewiesen hat, die Probenaufbereitung klar dargelegt wurde und die Methode angemessen validiert wurde.

Einige Ergebnisse der vergleichenden Bewertung in Bezug auf die APSD, die das CQA darstellt, das mehr als alle anderen Parameter eine Prognose der aerodynamischen Leistung eines Produkts erlaubt, die anhand einer validierten Impaktionsmethode gemessen wird, konnten die Äquivalenz von Test- und Referenzprodukt jedoch nicht stützen. Bei einigen gruppierten Stufen lag die untere Seite des 90 %-KI des mittleren T/R-Verhältnisses außerhalb des akzeptablen Variabilitätsbereichs von +/- 15 % (85-117,65); bei fast allen gruppierten Stufen lag sie unter 1. Da die Fehler nur auf der unteren Seite des KI liegen, ist eine systematische Abweichung festzustellen, was dazu führt, dass bei der Verneblung beim Testprodukt eine niedrigere Fraktion des Wirkstoffs vorhanden ist.

Es ist festzustellen, dass die Wirkstoffmenge in den Ampullen beim Testprodukt größer ist als beim Referenzprodukt; daher wird davon ausgegangen, dass die Menge, die sich nach dem Ausgießen des Inhalts (aus der Durchstechflasche in den Vernebler) auf der Oberfläche der Ampullen befindet, einen Einfluss auf die Menge des vernebelten Wirkstoffs haben kann. Der Antragsteller behauptete, die festgestellten Unterschiede bei der APSD könnten der Tatsache zugeschrieben werden, dass die verabreichte Dosis der Testproben niedriger als die verabreichte Dosis der Proben des Referenzprodukts ist. Dies lässt sich jedoch nicht bestätigen, da keine Nachweise zur Unterstützung dieser Hypothese vorgelegt wurden.

Im Rahmen dieses Verfahrens wurde die Arbeitsgruppe Qualität (QWP) hinzugezogen. Die QWP kam zu dem Schluss, dass die APSD mit Kaskadenimpaktor eine geeignete Methode zum Nachweis der Vergleichbarkeit der aerosolisierten Suspension ist. Zwar wurde eingeräumt, dass die Methode überaus benachteiligend sein kann und Unterschiede aufzeigen könnte, die nicht immer klinisch relevant sind, doch hob die QWP auch hervor, dass man sich von vornherein mit der erhöhten Fehlerquote hätte befassen sollen (z. B. Erhöhung der Schärfe der Hypothesen) und dass keine systematischen Abweichungen bei Wirkstoff, Produktleistung oder Partikelgröße akzeptabel sein sollten. Bezüglich der festgestellten Unterschiede bei der APSD wurde der Einfluss zweier möglicher Faktoren (Methodenvariabilität und Suspensionsreste in der Durchstechflasche), die für die festgestellte Abweichung verantwortlich sein könnten, vom Antragsteller nicht vollständig untersucht und erörtert. Dieser Standpunkt wurde vom CHMP bestätigt.

Als Abhilfemaßnahme für die festgestellten Qualitätsprobleme schlug der Antragsteller vor, die Ampulle des Testprodukts mit der Verneblersuspension zu überfüllen. Eine Überfüllung sollte jedoch während der Arzneimittelentwicklung klar begründet werden und kann kein Mittel zur nachträglichen Milderung eines Qualitätsproblems sein; daher ist dieser Ansatz für den CHMP im Rahmen dieses Befassungsverfahrens nicht annehmbar. Darüber hinaus kann angesichts des Fehlens von unterstützenden Daten, die mit dem überfüllten Arzneimittel generiert werden, nicht der Schluss gezogen werden, dass ein solcher Überschuss tatsächlich zu ähnlichen verabreichten Dosen, die aus den Ampullen ausgegossen werden, und anschließend zu keinem strukturellen Trend der APSD des Verhältnisses $T/R < 1$ führen würde.

Insgesamt war der CHMP der Auffassung, dass die therapeutische Äquivalenz von Referenz- und Testprodukt nicht nachgewiesen wurde. Insbesondere wurde nicht bewiesen, dass die aerodynamische Leistung von Budesonid Sun derjenigen des Referenzarzneimittels gleichwertig ist; daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass dies nicht zu klinisch relevanten Unterschieden führt. Der CHMP ist daher der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Budesonid SUN ungünstig ist.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP nach der Nachprüfung

Nachdem der Antragsteller nach Abschluss des Befassungsverfahrens des CHMP nach Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG ein negatives Gutachten erhalten hatte, beantragte er aus folgenden Gründen eine Nachprüfung:

Erstens – die Begründung der festgestellten Unterschiede bei der APSD-Bewertung mit dem höheren Nettoinhalt des Referenzprodukts und die daraus resultierende Begründung, das Füllvolumen anzupassen; zweitens – die Begründungen der festgestellten Unterschiede bei den APSD-Ergebnissen werden durch die Studien über die Ausrichtung der verabreichten Dosis gestützt; drittens – die Annehmbarkeit der mittleren und höchsten Dosierungsstärke aufgrund der Proportionalität der Dosis zur niedrigsten Dosierungsstärke, für die ein akzeptables vergleichbares APSD-Verhalten zum Referenzprodukt nachgewiesen wurde; viertens – die Eignung der Bestimmung einer ähnlichen PSD in der Verneblersuspension vor und nach der Verneblung anhand der Methode Morphologi G31D als Ersatz für die APSD-Bewertung mit der Impaktionsmethode.

In Bezug auf den ersten Grund war der CHMP nicht der Auffassung, dass hinreichend nachgewiesen wurde, dass die festgestellten Unterschiede bei der APSD dem höchsten Nettoinhalt des Referenzprodukts geschuldet sind; daher ist eine Anpassung der Füllmenge nicht gerechtfertigt. Zusätzlich bestätigte der CHMP seinen ursprünglichen Standpunkt, dass eine Überfüllung während der Arzneimittelentwicklung klar begründet werden sollte und kein Mittel zur nachträglichen Milderung eines Qualitätsproblems sein kann.

In Bezug auf die Studie über die Ausrichtung der Lagerung war der CHMP der Auffassung, dass die gelieferten Daten nicht die Begründung unterstützen, dass eine höhere Nettofüllmenge beim Referenzprodukt für die bei der APSD-Bewertung festgestellten Unterschiede verantwortlich ist.

In Bezug auf den dritten Grund für eine Nachprüfung stellte der CHMP fest, dass die APSD-Ergebnisse für die niedrigste Stärke (0,25 mg/2 ml) alle im Leitfaden zur OIP-Äquivalenz festgelegten Anforderungen zufriedenstellend erfüllen; er kam jedoch zu dem Schluss, dass neben der Proportionalität der Dosis aller drei Dosierstärken ein vergleichbares APSD-Verhalten zwischen den einzelnen Stärken des Referenz- und des Testprodukts nachgewiesen werden sollte.

In Bezug auf den vierten Grund stellte der CHMP fest, dass die PSD-Ergebnisse in Bezug auf die Suspension in den Ampullen als ähnlich angesehen werden können; er war jedoch nicht der Ansicht, dass die PSD-Ergebnisse nach der Verneblung, die mit der Technologie Morphologi G3SE-ID von Malvern erzielt wurden, die APSD-Bewertung mittels Impaktor ersetzen können; die PSD-Bewertung nach der Vernebelung anhand der Malvern-Technologie Morphologi G3SE-ID kann somit nicht als Ersatz für die APSD-Bewertung anhand der Impaktionsmethode angesehen werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Gründe für die festgestellten Unterschiede bei der APSD weiterhin unklar sind und dass unter dem Gesichtspunkt der Qualität nicht alle Anforderungen gemäß dem Leitfaden zur OIP-Äquivalenz erfüllt sind. Während dieser Nachprüfung legte der Antragsteller keine neuen Argumente oder Erläuterungen zur Begründung der erfassten Unterschiede vor. Da auf der Grundlage aller Anforderungen des Leitfadens zur OIP-Äquivalenz keine therapeutische Äquivalenz nachgewiesen wurde, bestätigt der CHMP seine ursprüngliche Schlussfolgerung, dass das Risiko-Nutzen-Verhältnis des Arzneimittels Budesonid SUN ungünstig ist.

Begründung der Stellungnahme des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der Ausschuss berücksichtigte die Gesamtheit der vom Antragsteller eingereichten Daten im Zusammenhang mit den erhobenen Einwänden bezüglich einer potenziell schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit, insbesondere die Daten, die zur Stützung des Nachweises der Ähnlichkeit zwischen den physikalisch-chemischen Eigenschaften und den Qualitätsmerkmalen des Referenzarzneimittels und denen des Testarzneimittels zur Verfügung gestellt wurden.
- Der Ausschuss stellte fest, dass die Ergebnisse des Vergleichs der aerodynamischen Partikelgrößenverteilung (APSD), die ein kritisches Qualitätsattribut für die aerodynamische Leistung des Partikels ist, bei einigen gruppierten Stufen außerhalb des vorab festgelegten maximal zulässigen Variabilitätsbereichs von +/- 15 % lagen und die APSD-Ergebnisse somit nicht die Anforderungen des Leitfadens zur OIP-Äquivalenz (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1.) erfüllten; daher war der Ausschuss der Ansicht, dass die Äquivalenz der aerodynamischen Leistung von Budesonid Sun und derjenigen des Referenzarzneimittels nicht nachgewiesen wurde.
- Der Ausschuss berücksichtigte die Antwort der Arbeitsgruppe Qualität.

- Der Ausschuss berücksichtigte die vom Antragsteller vorgelegten Gründe für eine Nachprüfung und die anschließende Bewertung der (Mit-)Berichterstatter.
- Insgesamt war der Ausschuss der Auffassung, dass die verfügbaren Daten nicht ausreichten, um die Äquivalenz des Referenzprodukts und des Testprodukts zu belegen und dass klinisch relevante Unterschiede nicht ausgeschlossen werden konnten.

Der Ausschuss ist daher der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Budesonid SUN und den verbundenen Bezeichnungen ungünstig ist.

Deshalb empfiehlt der Ausschuss die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Budesonid SUN und verbundenen Bezeichnungen im Referenzmitgliedstaat und in den betroffenen Mitgliedstaaten.