

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Ο αιτών Sun Pharmaceuticals υπέβαλε αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 10 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/EK στο πλαίσιο της αποκεντρωμένης διαδικασίας για το Budesonide SUN 250 μικρογραμμάρια/2 ml εναιωρήματος για εισπνοή με εκνεφωτή, το Budesonide SUN 500 μικρογραμμάρια/2 ml εναιωρήματος για εισπνοή με εκνεφωτή, το Budesonide SUN 1000 μικρογραμμάρια/2 ml εναιωρήματος για εισπνοή με εκνεφωτή και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (NL/H/4194/001-003/DC). Το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς στην παρούσα αίτηση είναι το Pulmicort Respules (250 μικρογραμμάρια /2 ml, 500 μικρογραμμάρια /2 ml, 1000 μικρογραμμάρια /2 ml) το οποίο έχει καταχωριστεί από την AstraZeneca. Το Budesonide εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή, ένα γλυκοκορτικοστεροειδές με ισχυρή τοπική αντιφλεγμονώδη δράση, είναι ένα εισπνεόμενο φαρμακευτικό προϊόν το οποίο συνίσταται σε ένα εισπνεόμενο εναιώρημα με εκνεφωτή που περιέχει τη δραστική ουσία σε αδιάλυτη μορφή.

Ο αιτών υπέβαλε αίτηση για τις ακόλουθες ενδείξεις:

- ενήλικες και παιδιά, ιδίως παιδιά ηλικίας 4 ετών και άνω, με βρογχικό άσθμα, τα οποία πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή και για τα οποία άλλα τοπικά χορηγούμενα δοσολογικά σχήματα είναι μη ικανοποιητικά ή ακατάλληλα.
- παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 4 ετών με υποτροπιάζοντα ή εμμένοντα βήχα και/ή συριγμό, για τα οποία υπάρχουν υπόνοιες για διάγνωση άσθματος.
- πολύ σοβαρό ψευδοκρούπ (υπογλωττιδική λαρυγγίτιδα) για το οποίο ενδείκνυται νοσηλεία.

Οι λόγοι της διαδικασίας παραπομπής αφορούσαν διαφωνίες σχετικά με το ποια δεδομένα *in-vitro* κρίνονται ζωτικής σημασίας για την αξιολόγηση της ισοδυναμίας του προϊόντος αναφοράς και του υπό δοκιμή προϊόντος στο πλαίσιο της παρούσας αίτησης.

Στις Κατευθυντήριες γραμμές της CHMP για τις απαιτήσεις κλινικής τεκμηρίωσης στοματικά εισπνεόμενων προϊόντων (OIP) (CPMP/EWP/4151/00 Αναθ. 1), εφεξής «κατευθυντήριες γραμμές ισοδυναμίας για τα OIP», στην παράγραφο 4.3 αναφέρεται το εξής: «*Η θεραπευτική ισοδυναμία για τα εισπνεόμενα εναιωρήματα με εκνεφωτή πρέπει να αποδεικνύεται με μελέτες in vivo, εκτός και αν παρέχεται τεκμηρίωση για τη χρήση άλλων τύπων μελετών προς απόδειξη της ισοδυναμίας.*» και στην παράγραφο 5.2 ότι «*Για τις συνοπτικές αιτήσεις, η θεραπευτική ισοδυναμία πρέπει να τεκμηριώνεται με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η χρήση μόνο συγκριτικών δεδομένων in vitro, τα οποία έχουν ληφθεί με αποδεκτή μέθοδο (π.χ. πολυβάθμιο κρουστικό διαχωριστήρα/πλυντρίδα), μπορεί να θεωρηθεί αποδεκτή, εφόσον το προϊόν ικανοποιεί όλα τα ακόλουθα κριτήρια (σε σύγκριση με το προϊόν αναφοράς)*».

Στα κριτήρια για την τεκμηρίωση της ισοδυναμίας περιλαμβάνονται: η δραστική ουσία, το πανομοιότυπο δοσολογικό σχήμα, η δραστική ουσία σε στερεά κατάσταση, οι ποιοτικές και/ή ποσοτικές διαφορές στα έκδοχα δεν πρέπει να επηρεάζουν την επίδοση του προϊόντος και δεν πρέπει να μεταβάλλουν την εικόνα ασφάλειάς του, η χορηγούμενη δόση-στόχος πρέπει να είναι παρόμοια (εντός του εύρους τιμών +/- 15%) και οι συγκρίσεις της αεροδυναμικής κατανομής των σωματιδίων κατά μέγεθος (APSD) του λόγου του υπό δοκιμή προϊόντος/προϊόν αναφοράς (T/R) πρέπει να κυμαίνεται εντός του εύρους +/- 15% (ΔΕ 90%), με τουλάχιστον 4 ομάδες βαθμίδων. Η τεκμηρίωση πρέπει να βασίζεται στα αναμενόμενα σημεία συσσώρευσης του προϊόντος στους πνεύμονες.

Με βάση τις κατευθυντήριες γραμμές ισοδυναμίας για τα OIP, ο αιτών δεν διεξήγε καμία κλινική μελέτη προς υποστήριξη της αίτησης ενώ, αντ' αυτού, παρείχε τα αποτελέσματα δοκιμών *in-vitro*.

Στο πλαίσιο σύγκρισης που διεξήχθη ανά βαθμίδα ή ανά τεκμηριωμένη ομάδα βαθμίδων του κρουστικού διαχωριστήρα, διαπιστώθηκε ότι πληρούνται όλες οι απαιτήσεις των κατευθυντήριων γραμμών, εκτός

από την απαίτηση περί αεροδυναμικής επίδοσης του υπό δοκιμή προϊόντος έναντι του προϊόντος αναφοράς. Εξετάστηκαν όλες οι περιεκτικότητες και παρατηρήθηκαν διαφορές σε ορισμένες ομαδοποιημένες βαθμίδες της σύγκρισης APSD καθώς ο λόγος T/R (ΔΕ 90%) ήταν εκτός του προκαθορισμένου μέγιστου επιτρεπόμενου εύρους μεταβλητότητας +/- 15% (85, 117,65).

Για την αιτιολόγηση των διαφορών που παρατηρήθηκαν, ο αιτών υπέβαλε εκτενή δεδομένα για τον χαρακτηρισμό του υπό δοκιμή προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς. Όλες οι *in-vitro* δοκιμές που διενεργήθηκαν με το υπό δοκιμή προϊόν και το προϊόν αναφοράς σε μορφή εναιωρήματος για εισπνοή με εκνεφωτή πριν από την εκνέφωση κατέδειξαν ότι τα εναιωρήματα για εισπνοή με εκνεφωτή είχαν ισοδύναμα χημικά και φυσικά χαρακτηριστικά, ήτοι τα ίδια κρίσιμα ποιοτικά χαρακτηριστικά (CQA) που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη διάλυση και την απορρόφηση της δραστικής ουσίας στους πνεύμονες (όπως πυκνότητα, ιξώδες, επιφανειακή τάση, επαναφορά του προϊόντος σε μορφή εναιωρήματος, ταχύτητα καθίζησης, pH, ωσμογραμμομοριακότητα και κατανομή των σωματιδίων κατά μέγεθος [PSD] των αιωρούμενων σωματιδίων).

Δύο ενδιαφερόμενα κράτη μέλη, συγκεκριμένα το ΗΒ και η Ιταλία, έκριναν ότι η θεραπευτική ισοδυναμία των προϊόντων δεν καταδείχθηκε για τους εξής λόγους:

- Σε ό,τι αφορά την PSD στο εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή πριν από την εκνέφωση, κρίθηκε ότι τα δεδομένα και οι πληροφορίες που υποβλήθηκαν για τη χρησιμοποιούμενη μέθοδο (Μορφολογία G31D) δεν καταδεικνύουν επαρκώς την ισοδυναμία μεταξύ του υπό δοκιμή προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς.
- Η σύγκριση APSD μεταξύ του υπό δοκιμή προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς, που θεωρείται CQA, ήταν εκτός του μέγιστου επιτρεπόμενου προκαθορισμένου εύρους μεταβλητότητας του 85,00-117,65% και, ως εκ τούτου, δεν πληρούνται τα κριτήρια των κατευθυντήριων γραμμών ισοδυναμίας για τα OIP και, κατά συνέπεια, δεν καταδεικνύεται η ισοδυναμία.
- Επιπλέον, κρίθηκε ότι η τεκμηρίωση των διαφορών που παρατηρήθηκαν στα αποτελέσματα της APSD δεν είναι αποδεκτή και ότι τα επιχειρήματα και τα δεδομένα που υποβλήθηκαν ενδέχεται να εγείρουν πρόσθετες ανησυχίες σε σχέση με την ποιότητα του υπό δοκιμή προϊόντος.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της CHMP

Το Budesonide Sun είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν που προορίζεται για χορήγηση στους πνεύμονες και συνίσταται σε εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή το οποίο περιέχει τη μοναδική δραστική ουσία του σε αδιάλυτη μορφή.

Βάσει των υποβληθέντων δεδομένων, η CHMP έκρινε ότι αποδείχθηκε επαρκώς ότι τα εναιωρήματα για εισπνοή με εκνεφωτή του υπό δοκιμή προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς έχουν παρόμοια χημικά και φυσικά χαρακτηριστικά, ήτοι ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση, ίδια πολυμορφική μορφή της δραστικής ουσίας, ίδια CQA που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη διάλυση και την απορρόφηση της δραστικής ουσίας στους πνεύμονες, όπως πυκνότητα, ιξώδες, επιφανειακή τάση, επαναφορά του προϊόντος σε μορφή εναιωρήματος, ταχύτητα καθίζησης, pH, ωσμογραμμομοριακότητα, κατανομή των σωματιδίων του εναιωρήματος κατά μέγεθος πριν από την εκνέφωση, με και χωρίς συσσωματώματα, καθώς και σχήμα σωματιδίων.

Η CHMP ήταν της άποψης ότι έχει καταδειχθεί η ισοδυναμία μεταξύ του υπό δοκιμή προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς όσον αφορά την PSD, καθώς ο αιτών κατέδειξε την καταλληλότητα της τεχνολογίας Malvern Morphology G3SE-ID, περιέγραψε με σαφήνεια την παρασκευή του δείγματος και επικύρωσε δεόντως τη μέθοδο.

Ωστόσο, ορισμένα αποτελέσματα της συγκριτικής αξιολόγησης όσον αφορά την APSD, η οποία αποτελεί το CQA που επιτρέπει, περισσότερο από οποιαδήποτε άλλη παράμετρο, την πρόβλεψη της

αεροδυναμικής επίδοσης του προϊόντος, όπως αυτή μετράται με επικυρωμένη μέθοδο κρουστικού διαχωρισμού, δεν μπορούν να υποστηρίξουν την ισοδυναμία μεταξύ του υπό δοκιμή προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς. Το κάτω όριο του ΔΕ 90% του μέσου λόγου T/R παρατηρήθηκε εκτός του επιτρεπόμενου εύρους μεταβλητότητας +/- 15% (85-117,65) για ορισμένες ομαδοποιημένες βαθμίδες, ενώ είναι κάτω του 1 για σχεδόν όλες τις ομαδοποιημένες βαθμίδες. Επειδή οι αστοχίες παρατηρούνται μόνο στο κάτω του ΔΕ, εντοπίζεται συστηματική απόκλιση, η οποία οδηγεί σε χαμηλότερο κλάσμα της δραστικής ουσίας κατά την εκνέφωση του υπό δοκιμή προϊόντος.

Παρατηρείται ότι η ποσότητα της δραστικής ουσίας που παραμένει στις φύσιγγες είναι μεγαλύτερη για το υπό δοκιμή προϊόν έναντι του προϊόντος αναφοράς και, ως εκ τούτου, θεωρείται ότι η ποσότητα που παραμένει στην επιφάνεια των φυσιγγών μετά την έγχυση του περιεχομένου (από το φιαλίδιο στον εκνεφωτή), ενδέχεται να επηρεάζει την ποσότητα της δραστικής ουσίας προς εκνέφωση. Ο αιτών ισχυρίστηκε ότι οι παρατηρηθείσες διαφορές στην APSD οφείλονται στο ότι η χορηγούμενη δόση των υπό δοκιμή δειγμάτων είναι μικρότερη από τη χορηγούμενη δόση των δειγμάτων του προϊόντος αναφοράς. Ωστόσο, κάτι τέτοιο δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί, διότι δεν υποβλήθηκαν αποδεικτικά στοιχεία προς υποστήριξη αυτής της υπόθεσης.

Στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας ζητήθηκε η γνώμη της ομάδας εργασίας για την ποιότητα (QWP). Η QWP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η APSD με κρουστικό διαχωριστήρα είναι μια κατάλληλη μέθοδος για την κατάδειξη της συγκρισιμότητας του εναιωρήματος σε μορφή αερολύματος. Η QWP αναγνώρισε ότι η μέθοδος μπορεί να είναι υπέρ-διακριτική και να ανιχνεύει διαφορές που δεν έχουν πάντα κλινική σημασία, ενώ επισήμανε επίσης ότι το αυξημένο ποσοστό σφάλματος έπρεπε να είχε διευθετηθεί *a priori* (π.χ. αυξάνοντας την ισχύ των υποθέσεων) και ότι δεν πρέπει να είναι αποδεκτές οι συστηματικές αποκλίσεις της δραστικής ουσίας, της περιεκτικότητας του προϊόντος ή της ομάδας μεγέθους των σωματιδίων. Σε ό,τι αφορά τις παρατηρηθείσες διαφορές στην APSD, δεν έχει διερευνηθεί πλήρως ούτε έχει συζητηθεί από τον αιτούντα η επίδραση δύο πιθανών παραγόντων (π.χ. μεταβλητότητα της μεθόδου και υπολειπόμενο εναιώρημα στο φιαλίδιο) στους οποίους ενδέχεται να οφείλεται η παρατηρηθείσα απόκλιση. Η CHMP έκανε δεκτή την εν λόγω γνώμη.

Ο αιτών πρότεινε να προσθέσει στη φύσιγγα του υπό δοκιμή προϊόντος επιπλέον ποσότητα εναιωρήματος για εισπνοή με εκνεφωτή ως διορθωτική ενέργεια για τα διαπιστωθέντα ζητήματα ποιότητας. Ωστόσο, η εισαγωγή επιπλέον ποσότητας πρέπει να αιτιολογείται με σαφήνεια κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του φαρμακευτικού προϊόντος και δεν μπορεί να αποτελεί μέσον για τον *a posteriori* μετριασμό ενός ζητήματος ποιότητας και, κατά συνέπεια, η προσέγγιση αυτή δεν κρίνεται αποδεκτή από την CHMP στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής. Επιπλέον, ελλείψει υποστηρικτικών δεδομένων για το προϊόν που περιέχει την επιπλέον ποσότητα, δεν μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η προσθήκη επιπλέον ποσότητας θα είχε πράγματι ως αποτέλεσμα την έγχυση παρόμοιων δόσεων από τις φύσιγγες και, κατά συνέπεια, ότι δεν θα παρατηρούνταν καμία δομική τάση στον λόγο T/R < 1 της APSD.

Συνολικά, η CHMP έκρινε ότι δεν αποδείχθηκε η θεραπευτική ισοδυναμία μεταξύ του προϊόντος αναφοράς και του υπό δοκιμή προϊόντος. Ειδικότερα, δεν αποδείχθηκε ότι η αεροδυναμική επίδοση του Budesonide Sun είναι ισοδύναμη με αυτήν του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς και, ως εκ τούτου, δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι κάτι τέτοιο δεν θα οδηγούσε σε κλινικά σημαντικές διαφορές. Ως εκ τούτου, η CHMP απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Budesonide SUN δεν είναι θετική.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της CHMP μετά την επανεξέταση

Ο αιτών, έχοντας λάβει αρνητική γνώμη μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας παραπομπής της CHMP σύμφωνα με το άρθρο 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/EK, υπέβαλε αίτημα επανεξέτασης για τους ακόλουθους λόγους:

Πρώτον, για την τεκμηρίωση των διαφορών που παρατηρήθηκαν στην αξιολόγηση της APSD με βάση το υψηλότερο καθαρό περιεχόμενο του προϊόντος αναφοράς και την επακόλουθη τεκμηρίωση της προσαρμογής του όγκου πλήρωσης. Δεύτερον, για την τεκμηρίωση που παρασχέθηκε σχετικά με τις διαφορές που παρατηρήθηκαν στα αποτελέσματα της APSD, η οποία υποστηρίζεται επαρκώς από τις μελέτες σχετικά με τη χορηγούμενη δόση. Τρίτον, για την αποδοχή της περιεκτικότητας της μέσης και της υψηλότερης δόσης με βάση την αναλογικότητα προς την περιεκτικότητα της χαμηλότερης δόσης, για την οποία έχει καταδειχθεί αποδεκτή συγκριτική συμπεριφορά της APSD ως προς το προϊόν αναφοράς. Τέταρτον, για την καταλληλότητα του προσδιορισμού παρόμοιας PSD στο εναιώρημα για εισπνοή με εκνεφωτή πριν και μετά από την εκνέφωση με την τεχνολογία Morphology G31D ως υποκατάστατο της αξιολόγησης της APSD με τη μέθοδο κρουστικού διαχωρισμού.

Για τον πρώτο λόγο, η CHMP έκρινε ότι δεν καταδεικνύεται επαρκώς ότι οι παρατηρηθείσες διαφορές στην APSD οφείλονται στο υψηλότερο καθαρό περιεχόμενο του προϊόντος αναφοράς και, ως εκ τούτου, δεν τεκμηριώνεται η προσαρμογή του βάρους πλήρωσης. Επιπλέον, η CHMP επιβεβαίωσε την αρχική της θέση ότι η εισαγωγή επιπλέον ποσότητας πρέπει να αιτιολογείται με σαφήνεια κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του φαρμακευτικού προϊόντος και δεν μπορεί να αποτελεί μέσον για τον *a posteriori* μετρισμό ενός ζητήματος ποιότητας.

Σχετικά με τη μελέτη για τη φύλαξη του προϊόντος, η CHMP έκρινε ότι τα υποβληθέντα δεδομένα δεν υποστηρίζουν τη συλλογιστική ότι το υψηλότερο καθαρό περιεχόμενο του προϊόντος αναφοράς αντιστοιχεί στις διαφορές που παρατηρήθηκαν κατά την αξιολόγηση της APSD.

Για τον τρίτο λόγο επανεξέτασης, η CHMP επισήμανε ότι τα αποτελέσματα της APSD για τη χαμηλότερη περιεκτικότητα (0,25mg/2ml) ικανοποιούν επαρκώς όλες τις απαιτήσεις, όπως αυτές ορίζονται στις κατευθυντήριες γραμμές ισοδυναμίας για τα OIP. Ωστόσο, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, εκτός από την αναλογικότητα ως προς τη δόση και των τριών περιεκτικότητων, πρέπει να καταδειχθεί και η συγκρίσιμη συμπεριφορά της APSD μεταξύ των μεμονωμένων περιεκτικότητων του προϊόντος αναφοράς και του υπό δοκιμή προϊόντος.

Τέλος, για τον τέταρτο λόγο, η CHMP επισήμανε ότι τα αποτελέσματα της PSD που αφορούν το εναιώρημα στις φύσιγγες μπορούν να θεωρηθούν παρόμοια, δεν συμφώνησε όμως στο ότι τα αποτελέσματα της PSD μετά την εκνέφωση που προκύπτουν με τη χρήση της τεχνολογίας Malvern Morphology G3SE-ID μπορούν να αντικαταστήσουν την αξιολόγηση της APSD με τη χρήση κρουστικού διαχωριστήρα και, ως εκ τούτου, η αξιολόγηση της PSD μετά την εκνέφωση με τη χρήση της τεχνολογίας Malvern Morphology G3SE-ID δεν μπορεί να θεωρηθεί υποκατάστατο της αξιολόγησης της APSD με τη μέθοδο κρουστικού διαχωρισμού.

Συμπερασματικά, οι λόγοι για τις παρατηρηθείσες διαφορές στην APSD παραμένουν αδιευκρίνιστοι και από ποιοτικής απόψεως δεν πληρούνται όλες οι απαιτήσεις *σύμφωνα με* τις κατευθυντήριες γραμμές ισοδυναμίας για τα OIP. Στην παρούσα διαδικασία επανεξέτασης, δεν παρασχέθηκαν από τον αιτούντα νέα επιχειρήματα ή εξηγήσεις προς τεκμηρίωση των καταγεγραμμένων διαφορών. Δεδομένης της αδυναμίας τεκμηρίωσης της θεραπευτικής ισοδυναμίας με βάση όλες τις απαιτήσεις των κατευθυντήριων γραμμών ισοδυναμίας για τα OIP, η CHMP ενέμεινε στην αρχική της γνώμη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος Budesonide SUN δεν είναι θετική.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την CHMP

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή που κινήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/EK,

- η επιτροπή εξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα σε σχέση με τις ενστάσεις που διατυπώθηκαν ως προς τον σοβαρό δυνητικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία, ιδίως τα δεδομένα που υποβλήθηκαν προς υποστήριξη της κατάδειξης της ομοιότητας μεταξύ των φυσικοχημικών ιδιοτήτων και των ποιοτικών χαρακτηριστικών του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς και αυτών του υπό δοκιμή φαρμακευτικού προϊόντος,
- η επιτροπή επισήμανε ότι τα αποτελέσματα της σύγκρισης της αεροδυναμικής κατανομής των σωματιδίων κατά μέγεθος (APSD), η οποία αποτελεί κρίσιμο ποιοτικό χαρακτηριστικό για την αεροδυναμική επίδοση των σωματιδίων, ήταν εκτός του προκαθορισμένου μέγιστου επιτρεπόμενου εύρους μεταβλητότητας +/- 15% για ορισμένες ομαδοποιημένες βαθμίδες και, συνεπώς, τα αποτελέσματα της APSD δεν πληρούν τις απαιτήσεις των κατευθυντήριων γραμμών ισοδυναμίας για τα OIP (CPMP/EWP/4151/00 Αναθ.1.) και, ως εκ τούτου, η επιτροπή έκρινε ότι δεν αποδείχθηκε η ισοδυναμία της αεροδυναμικής επίδοσης του Budesonide Sun ως προς αυτήν του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς,
- η επιτροπή έλαβε υπόψη τις συστάσεις της ομάδας εργασίας για την ποιότητα,
- η επιτροπή συνεκτίμησε τους λόγους επανεξέτασης που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα και την επακόλουθη αξιολόγηση από τους (συν)εισηγητές,
- λαμβάνοντας υπόψη όλα τα προαναφερθέντα, η επιτροπή έκρινε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα δεν επαρκούν για να καταδειχθεί η ισοδυναμία μεταξύ του προϊόντος αναφοράς και του υπό δοκιμή προϊόντος και ότι δεν μπορούν να αποκλειστούν κλινικά σημαντικές διαφορές.

Ως εκ τούτου, η επιτροπή θεωρεί ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Budesonide SUN και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του δεν είναι θετική και,

κατά συνέπεια, η επιτροπή συνιστά την απόρριψη της αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για το Budesonide SUN και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του στο κράτος μέλος αναφοράς και στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη.