

**II lisa**  
**Teaduslikud järeldused**

## Teaduslikud järeldused

Taotleja Sun Pharmaceuticals esitas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõike 3 kohase detsentraliseeritud menetluse raames taotluse Budesonide SUN 250 µg/2 ml nebuliseeritava suspensiooni, Budesonide SUN 500 µg/2 ml nebuliseeritava suspensiooni, Budesonide SUN 1000 µg/2 ml nebuliseeritava suspensiooni ja nendega seotud nimetuste kohta (NL/H/4194/001-003/DC). Taotluses käsitletav võrdlusravim on Pulmicort Respules (250 µg/2 ml, 500 µg/2 ml, 1000 µg/2 ml), mille on registreerinud AstraZeneca. Tugeva lokaalse põletikuvastase toimega glükokortikosteroidi budesoniidi nebuliseeritav suspensioon on sissehingatav ravim, mis koosneb lahustumatul kujul toimeainet sisaldavast nebuliseeritavast suspensioonist.

Taotleja on esitanud taotluse järgmistele näidustustele:

- bronhiaalastmaga täiskasvanud ja lapsed, eelkõige vähemalt 4-aastased lapsed, keda on vaja ravida kortikosteroididega ja kellel muud lokaalsed ravimvormid ei ole tõhusad või ei sobi;
- korduvate või püsivate köha ja/või hingelduse kaebustega vähemalt 6-kuused ja kuni 4-aastased lapsed, kellel kahtlustatakse astma diagnoosi;
- väga raske pseudokrupp (*laryngitis subglottica*), mille korral on näidustatud haiglaravi.

Esildismenetlus algatati, sest esinesid lahkarvamused küsimuses, milliseid *in vitro* katsete andmeid tuleks pidada oluliseks võrdlusravimi ja taotluses käsitletava katseravimi samaväärsuse hindamisel.

*Inimravimite komitee suu kaudu inhaleeritavate ravimite kliinilistele andmetele kehtivate nõuete suuniste* (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1), edaspidi „suu kaudu inhaleeritavate ravimite samaväärsuse suuniste“ punktis 4.3 on märgitud, et: „Nebuliseeritavate suspensioonide ravitoime samaväärsust tuleb tõestada *in vivo* uuringutes, välja arvatud juhul, kui samaväärsuse tõestamiseks on õigustatud muud tüüpi uuringud“, ja punktis 5.2 on märgitud, et „Lühendatud menetlusega taotluste korral tuleb põhjendada ravitoime samaväärsust võrdlusravimi ravitoimega. Teatud juhtudel, kui ravim vastab kõigile allolevatele kriteeriumidele (võrdlusravimiga võrreldes), võidakse aktsepteeritavaks lugeda vastuvõetava meetodiga (nt mitmeetapiline impaktor/minitsüklon) saadud üksnes võrdlevate *in vitro* andmete kasutamine.

Samaväärsuse tõendamise kriteeriumid on: toimeaine, identne ravimvorm, toimeaine tahkes olekus, abiainetes kvalitatiivsed ja/või kvantitatiivsed erinevused ei tohiks ravimi efektiivsust mõjutada ega muuta selle ohutusprofiili, sarnasusse sihtkohta manustatav annus peaks olema sarnane (+/- 15%) ja osakeste aerodünaamilise suurusjaotuse (APSD) katse-/võrdlusravimi suhtarv peaks jääma vähemalt nelja etapirühma korral +/- 15% (90% usaldusvahemik) raamidesse. Põhjendus peaks põhinema ravimi eeldatavatel ladestuskohtadel kopsus.

Suu kaudu inhaleeritavate ravimite samaväärsuse suunistest lähtudes ei teinud taotleja taotluse toetamiseks kliinilisi uuringuid ja esitas selle asemel *in vitro* katsete tulemused.

Täideti kõik suuniste nõuded peale katseravimi ja võrdlusravimi aerodünaamilise jõudluse võrdlemise nõude, milleks kasutati impaktori etappi või põhjendatud etapirühmi. Kõiki ravimi tugevusi testiti ja mõne etapirühma korral täheldati APSD võrdlemisel erinevusi, sest katse-/võrdlusravimi suhtarvu 90% usaldusvahemikud jäid väljapoole eelmääratletud maksimaalset lubatud variatsioonivahemikku +/- 15% (85, 117,65).

Taotleja esitas täheldatud erinevuse põhjendamiseks katseravimi ja võrdlusravimi põhjalikud iseloomustused. Kõik katse- ja võrdlusravimiga kui nebuliseeritavate suspensioonidega enne nebuliseerimist tehtud *in vitro* katsed näitasid, et nebuliseeritavad suspensioonid on samaväärsete keemiliste ja füüsikaliste omadustega, näiteks samade oluliste kvaliteediomadustega, mis võivad

mõjutada toimeaine lahustumist ja imendumist kopsus (sh tihedus, viskoossus, pindpinevus, resuspendeeritavus, sadestumise kiirus, pH, osmolaalsus ja suspendeeritud osakeste suurusjaotus).

Kaks asjaomast liikmesriiki, nimelt Ühendkuningriik ja Itaalia, leidsid, et ravimite ravitoimete samaväärsus ei ole tõestatud järgmistel põhjustel:

- Seoses nebuliseerimiseelse osakeste suurusjaotusega nebuliseeritavas suspensioonis leiti, et kasutatud meetodi (Morphology G31D) kohta esitatud andmed ja teave ei ole katse- ja võrdlusravimi samaväärsuse tõestamiseks piisavad.

- Katse- ja võrdlusravimi oluliseks kvaliteediomaduseks peetava APSD võrdlemise tulemus jäi väljapoole maksimaalset lubatavat eelmääratletud variatsioonivahemikku 85,00–117,65% ja seetõttu ei ole suu kaudu inhaleeritavate ravimite samaväärsuse suuniste nõuded täidetud ega seega ka samaväärsus tõestatud.

- Lisaks leiti, et APSD tulemustes täheldatud erinevuste kohta esitatud põhjendused ei ole aktsepteeritavad ning esitatud väited ja andmed võivad tõstatada katseravimi kvaliteediga seotud lisaküsimusi.

### **Inimravimite komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte**

Budesonide Sun on kopsu manustatav ravim, mis koosneb ainsat toimeainet lahustumatul kujul sisaldavast nebuliseeritavast suspensioonist.

Inimravimite komitee oli esitatud andmete alusel seisukohal, et katse- ja võrdlusravimit sisaldavad nebuliseeritavad suspensioonid on sarnaste keemiliste ja füüsikaliste omadustega, näiteks sama kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis, toimeaine sama polümorfne vorm, samad olulised kvaliteediomadused, mis võivad mõjutada toimeaine lahustumist ja imendumist kopsus, sh tihedus, viskoossus, pindpinevus, resuspendeeritavus, settimiskiirus, pH, osmolaalsus ja suspensiooni nebuliseerimiseelne osakeste suurusjaotus, aglomeraatidega ja ilma ning sama osakeste kuju.

Inimravimite komitee oli arvamusel, et osakeste suurusjaotuse aspektis on katseravimi ja võrdlusravimi samaväärsus tõestatud, sest taotleja tõendas Malvern Morphology G3SE-ID sobivust, proovi ettevalmistamist on selgelt kirjeldatud ja kasutatud meetod on piisavalt valideeritud.

See-eest ei toetanud katse- ja võrdlusravimi samaväärsust APSD-ga seotud võrdlustulemused; see oluline kvaliteediomadus võimaldab kõigist teistest parameetritest paremini prognoosida valideeritud impaktormetodil mõõdetud ravimi aerodünaamilist jõudlust. Keskmise katse-/võrdlusravimi suhtarvu 90% usaldusvahemiku madalam pool jäi mõnes etapirühmas aktsepteeritavast variatsioonivahemikust +/- 15% (85–117,65) väljapoole ja on peaaegu kõigis etapirühmades madalam kui 1. Et probleemid esinevad ainult usaldusvahemiku madalamas pooles, võib täheldada süstemaatilist kõrvalekallet, mistõttu on katsetoote nebuliseerimisel kättesaadav toimeaine madalam fraktsioon.

Ilmneb, et ampullidesse jääv toimeaine kogus on katseravimi korral suurem kui võrdlusravimi korral, ja seega arvatakse, et pärast sisu väljavalamist (pudelikesest nebulisaatorisse) ampulli pinnale jääv kogus võib mõjutada nebuliseeritava toimeaine kogust. Taotleja väitel tulenevad täheldatud APSD erinevused sellest, et katseravimi näidistega manustatav annus on väiksem kui võrdlusravimi näidistega manustatav annus. See ei ole aga kindel, sest seda hüpoteesi toetavaid tõendeid ei ole esitatud.

Menetluse kontekstis küsiti kvaliteedi töörühma arvamust. Kvaliteedi töörühm järeldas, et kaskaadimpaktoriga tehtav APSD on aerosooliks muudetud suspensiooni võrreldavuse tõestamiseks sobiv meetod. Ehkki tunnistati, et see meetod võib olla liiga diskrimineeriv ja tuvastada erinevusi, mis ei ole alati kliinilise tähtsusega, rõhutas kvaliteedi töörühm ka seda, et suuremat vigade

esinemismäärä oleks tulnud *a priori* arvesse võtta (nt hüpoteese tugevamaks muutus) ning toimeaine, ravimi tugevuse ja osakeste suuruse rühma süstemaatilisi kõrvalekaldeid ei tohi aktsepteerida. Taotleja ei ole täheldatud APSD erinevustega seoses täielikult uurinud ega käsitletud kahe potentsiaalse teguri (st meetodi varieeruvus ja pudelikesse jäänud suspensioon) mõju, millest need kõrvalekalded võivad olla tingitud. Inimravimite komitee kiitis selle arvamuse heaks.

Taotleja pakkus tuvastatud kvaliteediprobleemide parandusmeetmena välja katseravimi ampullide ületäitmise nebuliseeritava suspensiooniga. Ületäitmist tuleb aga ravimi farmatseutilise väljatöötamise käigus selgelt põhjendada ja seda ei tohi kasutada *a posteriori* kvaliteediprobleemi leevendamiseks, mistõttu ei pea inimravimite komitee seda meetodit käesoleva esildismenetluse kontekstis aktsepteeritavaks. Lisaks ei saa ületäidetud ravimiga saadud toetavate andmete puudumise tõttu järeldada, et sellise ületäitmise kasutamine annaks praktikas sarnased ampullidest valatud manustatavad annused ja APSD katse-/võrdlusravim suhtarvu struktuurne trend oleks  $< 1$ .

Üldiselt oli inimravimite komitee seisukohal, et võrdlusravimi ja katseravimi ravitoime samaväärsust ei ole tõestatud. Eelkõige ei ole tõestatud, et ravimi Budesonide SUN aerodünaamiline jõudlus on võrdväärne võrdlusravimi jõudlusega, ja seega ei saa välistada, et see ei põhjustaks kliiniliselt olulisi erinevusi. Seepärast järeldas inimravimite komitee, et ravimi Budesonide SUN kasulikkuse ja riski tasakaal ei ole soodne.

### **Inimravimite komitee taasläbivaatamise järgne teadusliku hindamise üldkokkuvõte**

Taotleja taotles pärast inimravimite komitee direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohase esildismenetluse järel negatiivse seisukoha saamist taotluse taasläbivaatamist järgmistel alustel:

Esiteks APSD hindamisel täheldatud erinevuste põhjendus võrdlusravimi suurema netosisalduse alusel ja sellest tulenev täitemahu korrigeerimise põhjendus; teiseks toetavad manustatud annuse orientatsiooni uuringud tugevalt APSD tulemuste erinevuste põhjendusi; kolmandaks on tõestatud keskmise ja suurima tugevusega annuse aktsepteeritavus lähtuvalt annuse proportsionaalsusest kõige väiksema tugevusega, mille puhul on tõestatud APSD aktsepteeritav võrreldavus võrdlusravimiga; neljandaks enne ja pärast nebuliseerimist nebuliseeritavas suspensioonis Morphology G31D meetodiga määratava sarnase osakeste suurusjaotuse sobivus APSD impaktormetodi alternatiivina.

Seoses esimese alusega leidis inimravimite komitee, et täheldatud APSD erinevuste tulenev võrdlusravimi suuremast netosisaldusest on piisavalt tõestatud ja seega ei ole täitekaalu korrigeerimine põhjendatud. Inimravimite komitee kinnitas ka oma esialgset seisukohta, mille kohaselt ületäitmise kasutamine peab olema ravimi farmatseutilise väljatöötamise käigus selgelt põhjendatud ja ei ole kasutatav *a posteriori* kvaliteediprobleemi lahendamiseks.

Ladustamise orientatsiooni uuringu küsimuses leidis inimravimite komitee, et esitatud andmed ei toeta seisukohta, et APSD hindamisel täheldatud erinevused on tingitud võrdlusravimi suuremas netotäidetusest.

Kolmanda taasläbivaatamise alusega seoses märkis inimravimite komitee, et kõige väiksema tugevuse (0,25 mg/2 ml) APSD tulemused vastavad rahuldavalt kõigile suu kaudu inhaleeritavate ravimite samaväärsuse suuniste nõuetele, ent järeldas, et lisaks kolme tugevuse annuse proportsionaalsusele tuleks tõestada võrdlusravimi ja katseravimi võrreldav APSD ka kõigi eraldi tugevuste korral.

Viimaks märkis inimravimite komitee neljanda aluse kohta, et ampullides asuvate suspensioonide osakeste suurusjaotust puudutavaid tulemusi võib pidada sarnaseks, ent komitee ei nõustunud väitega, et Malvern Morphology G3SE-ID meetodiga pärast nebuliseerimist saadud osakeste suurusjaotuse tulemusi võiks kasutada APSD impaktormetodi asemel ja seega ei saa nebuliseerimisjärgset osakeste suurusjaotuse hindamist Malvern Morphology G3SE-ID meetodiga pidada APSD impaktormetodil hindamise alternatiiviks.

Kokkuvõttes jäävad täheldatud APSD erinevuste põhjused ebaselgeks ja kvaliteedi seisukohast ei ole kõiki suu kaudu inhaleeritavate ravimite samaväärsuse suuniste nõudeid täidetud. Taotleja ei esitanud selles taasläbivaatamise menetluses uusi argumente ega täheldatud erinevusi põhjendavaid selgitusi. Inimravimite komitee kinnitab suu kaudu inhaleeritavate ravimite samaväärsuse suuniste nõuetest lähtuva ravitoime samaväärsuse tõestamata jätmise tõttu oma esialgset järeldust, et ravimi Budesonide SUN kasulikkuse ja riski tasakaalu ei ole soodne.

### **Inimravimite komitee arvamuse alused**

Arvestades, et

- komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohast esildist;
- komitee kaalus taotleja poolt ravimi potentsiaalsest suurest rahvaterviseohust tulenevate vastuväidetega seoses esitatud andmete, eelkõige võrdlusravimi ja katseravimi füüsikaliskemiliste omaduste ja kvaliteediomaduste sarnasuse tõestamiseks esitatud andmete täielikkust;
- komitee märkis, et osakeste aerodünaamilise jõudluse väga olulise aspekti, osakeste aerodünaamilise suurusjaotuse (APSD) võrdluse tulemused jäävad mõnes etapirühmas väljapoole eelmääratletud maksimaalset lubatud variatsioonivahemikku +/- 15%, mistõttu ei vasta APSD tulemused suu kaudu inhaleeritavate ravimite samaväärsuse suuniste (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1.) nõuetele; seepärast komitee oli seisukohal, et ravimi Budesonide Sun aerodünaamilise jõudluse samaväärsust võrdlusravimi jõudlusega ei ole tõestatud;
- komitee kaalus kvaliteedi töörühma vastust;
- komitee võttis arvesse taotleja esitatud taasläbivaatamise aluseid ja hilisemat (kaas)raportööride hinnangut;
- kõike eelöeldut arvesse võttes oli komitee seisukohal, et olemasolevatest andmetest ei piisa võrdlus- ja katseravimi samaväärsuse tõestamiseks ning et nende ravimite kliiniliselt olulisi erinevusi ei ole võimalik välistada.

Seetõttu järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ravimi Budesonide SUN ja sellega seotud nimetuste kasulikkuse ja riski tasakaal on ebasoodne.

Sel põhjusel soovitas inimravimite komitee viiteliikmesriigis ja asjaomastes liikmesriikides ravimi Budesonide SUN ja seotud nimetuste müügi loa taotluse tagasi lükata.