

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Podnositelj zahtjeva Sun Pharmaceuticals podnio je zahtjev u skladu s člankom 10. stavkom 3. Direktive 2001/83/EZ u okviru decentraliziranog postupka za Budesonide SUN 250 mikrograma / 2 ml suspenzije za atomizator, Budesonide SUN 500 mikrograma / 2 ml suspenzije za atomizator, Budesonide SUN 1000 mikrograma / 2 ml suspenzije za atomizator i pridružene nazive (NL/H/4194/001-003/DC). Referentni lijek za ovaj zahtjev je Pulmicort Respules (250 mikrograma / 2 ml, 500 mikrograma / 2 ml, 1000 mikrograma / 2 ml) koji je registriralo poduzeće AstraZeneca. Suspenzija za atomizator lijeka Budesonide, koja je glukokortikosteroid s visokim lokalnim protuupalnim djelovanjem, inhalacijski je lijek koji se sastoji od suspenzije za atomizator koja sadrži djelatnu tvar u netopivom obliku.

Podnositelj zahtjeva zatražio je sljedeće indikacije:

- odrasli i djeca, osobito djeca u dobi od 4 godine i starija s bronhijalnom astmom, koja se trebaju liječiti kortikosteroidima i za koje su drugi lokalni farmaceutski oblici doza nezadovoljavajući ili neprikladni
- djeca u dobi od 6 mjeseci do 4 godine s ponavljajućim ili upornim pritužbama na kašalj i/ili piskanje kod koje se sumnja na dijagnozu astme
- vrlo ozbiljan pseudokrup (Laryngitis subglottica) s indiciranom hospitalizacijom.

Razlozi postupka upućivanja bila su neslaganja u vezi s pitanjem koji se *in vitro* podatci smatraju ključnima za procjenu ekvivalentnosti referentnog i ispitnog lijeka za ovaj zahtjev.

Smjernice CHMP-a o zahtjevima za kliničku dokumentaciju za peroralnu primjenu lijekova (OIP) (CPMP/EWP/4151/00, Rev. 1), dalje u tekstu navedene kao „smjernice za ekvivalentnost OIP-a”, predviđaju u dijelu 4.3 sljedeće: „Za suspenzije za atomizator potrebno je predstaviti terapijsku ekvivalentnost putem in vivo ispitivanja, osim ako se pruži obrazloženje za uporabu drugih vrsta ispitivanja radi dokazivanja ekvivalentnosti.” i u dijelu 5.2 da se „za skraćene zahtjeve mora potkrijepiti terapijska ekvivalentnost referentnog lijeka. U nekim se slučajevima upotreba samo usporednih podataka in vitro, dobivenih prihvaćenom metodom (npr. višefaznim nabijanjem/ispiranjem) može smatrati prihvatljivom ako lijek zadovoljava sve navedene kriterije (u usporedbi s referentnim lijekom)”.

Kriteriji za potkrjepljivanje ekvivalentnosti uključuju sljedeće: djelatnu tvar, identičan farmaceutski oblik, djelatnu tvar u čvrstom stanju, kvalitativne i/ili kvantitativne razlike u pomoćnim tvarima ne bi trebale utjecati na djelovanje lijeka i ne bi trebale mijenjati njegov sigurnosni profil, slična ciljna dostavljena doza treba biti slična (unutar +/- 15 %), a usporedbe aerodinamične raspodjele veličine čestica (APSD) ispitnog/referentnog omjera (T/R) trebaju biti unutar +/- 15 % (CI 90 %), s najmanje 4 grupe faza. Obrazloženje se treba temeljiti na očekivanim mjestima taloženja u plućima.

Na temelju smjernica za ekvivalentnost OIP-a, podnositelj zahtjeva nije proveo nikakva klinička ispitivanja kao potporu zahtjevu i umjesto toga je pružio rezultate ispitivanja *in vitro*.

Svi zahtjevi smjernica ispunjeni su, osim zahtjeva aerodinamičnog djelovanja ispitivanja u usporedbi s referentnim lijekom izvedenim po fazi nabijanja ili obrazloženoj grupi faza. Sve su jačine ispitane i primijećene su razlike za neke grupne faze usporedbe aerodinamične raspodjele veličine čestica budući da se omjer T/R od 90 % intervala pouzdanosti smanjio izvan prethodno određenog maksimalnog dopuštenog raspona varijabilnosti od +/- 15 % (85, 117.65).

Da bi obrazložio uočenu razliku, podnositelj zahtjeva pružio je opsežnu karakterizaciju ispitnog i referentnog lijeka. Sva *in vitro* ispitivanja provedena s ispitnim i referentnim lijekom kao suspenzijom za atomizator prije raspršivanja dokazala su da suspenzije za atomizator imaju ekvivalentne kemijske i

fizikalne karakteristike poput istih kritičnih svojstava kakvoće (CQA) koja mogu utjecati na otapanje i apsorpciju djelatne tvari u plućima (uključujući gustoću, viskoznost, površinsku napetost, mogućnost ponovne suspenzije, brzinu taloženja, pH, osmolalnost i raspodjelu veličina čestica [PSD] suspendiranih čestica).

Dvije predmetne države članice (CMS), odnosno Ujedinjena Kraljevina i Italija, smatrale su da terapijska ekvivalentnost lijekova nije dokazana iz sljedećih razloga:

– što se tiče raspodjele veličine čestica u suspenziji za atomizator prije raspršivanja, smatralo se da podatci i informacije pruženi za korištenu metodu (Morphology G31D) nisu dovoljni za dokazivanje ekvivalentnosti ispitnog i referentnog lijeka.

– usporedba aerodinamične raspodjele veličine čestica između ispitnog i referentnog lijeka, što se smatra kritičnim svojstvom kakvoće, nalazi se izvan maksimalnog dopuštenog prethodno određenog raspona varijabilnosti od 85,00 – 117,65 % i stoga kriterij smjernica za ekvivalentnost OIP-a nije ispunjen te ekvivalentnost nije dokazana

– nadalje, smatralo se da obrazloženja navedena za razlike primijećene u rezultatima aerodinamične raspodjele veličine čestica nisu prihvatljiva te da navedeni argumenti i podatci mogu izazvati dodatna pitanja u vezi s kvalitetom ispitnog lijeka.

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene Odbora za lijekove za humanu uporabu

Budesonide Sun je lijek namijenjen primjeni u plućima i sastoji se od suspenzije za atomizator koja sadrži jedinu djelatnu tvar u netopivom obliku.

Na temelju podnesenih podataka, CHMP smatra da je na odgovarajući način dokazano da suspenzije za atomizator ispitnih i referentnih lijekova imaju slične kemijske i fizikalne karakteristike kao što su jednak kvalitativni i kvantitativni sastav, jednak polimorfni oblik djelatne tvari, jednaka kritična svojstva kakvoće koja mogu utjecati na otapanje i apsorpciju djelatne tvari u plućima, uključujući gustoću, viskoznost, površinsku napetost, mogućnost ponovne suspenzije, brzinu sedimentacije, pH, osmolalnost, raspodjelu veličine čestica suspenzije prije raspršivanja s aglomeratima i bez njih te oblik čestica.

CHMP smatra da je dokazana ekvivalentnost između ispitnog i referentnog lijeka u smislu raspodjele veličine čestica budući da je podnositelj zahtjeva dokazao prikladnost metode Malvern Morphology G3SE-ID, priprema uzorka jasno je opisana i metoda je prikladno vrednovana.

Međutim, neki rezultati usporedne procjene u smislu aerodinamične raspodjele veličine čestica, što su kritična svojstva kakvoće koja više od bilo kojeg drugog parametra omogućavaju predviđanje aerodinamičnog djelovanja lijeka, kako je mjereno vrednovanom metodom nabijanja, nisu podržali ekvivalentnost između ispitnog i referentnog lijeka. Donja granica od 90 % CI-ja srednjeg omjera T/R uočena je izvan prihvatljivog raspona varijabilnosti od +/- 15 % (85 – 117,65) za neke grupne faze te je manja od vrijednosti 1 za gotovo sve grupne faze. Budući da su neuspjesi samo na donjoj granici CI-ja, može se prepoznati sustavno odstupanje, što rezultira manjim udjelom djelatne tvari koja je dostupna tijekom raspršivanja za ispitni lijek.

Može se uočiti da je količina djelatne tvari zadržane u ampulama veća za ispitni lijek nego za referentni lijek te se stoga smatra da zadržana količina na površini ampula nakon izlivanja sadržaja (iz bočice u atomizator) može utjecati na količinu raspršene djelatne tvari. Podnositelj zahtjeva tvrdio je da se uočene razlike u aerodinamičnoj raspodjeli veličine čestica mogu pripisati činjenici da je isporučena doza ispitnih uzoraka manja od isporučene doze uzoraka referentnog lijeka. Međutim, to se ne može potvrditi jer nisu podneseni dokazi koji bi podržali tu hipotezu.

U okviru ovog postupka konzultirana je radna skupina za kvalitetu. Radna skupina za kvalitetu zaključila je da je aerodinamična raspodjela veličine čestica prikladna metoda za dokazivanje usporedivosti aerosolizirane suspenzije. Iako je priznato da metoda može biti pretjerano diskriminirajuća i potencijalno može otkriti razlike koje nisu uvijek od kliničke važnosti, radna skupina za kvalitetu također je naglasila da se povećana stopa pogreške trebala rješavati *a priori* (npr. povećanjem snage hipoteza) i nikakva sustavna odstupanja u pogledu djelatne tvari, jačine lijeka ili skupine veličine čestica ne bi se smjela prihvatiti. S obzirom na uočene razlike u aerodinamičnoj raspodjeli veličine čestica, podnositelj zahtjeva nije u potpunosti istražio i raspravio utjecaj dvaju potencijalnih čimbenika (npr. varijabilnost metode i rezidualne suspenzije u bočici) koji bi mogli biti odgovorni za uočeno odstupanje. CHMP je prihvatio to obrazloženje.

Podnositelj zahtjeva predložio je da se u ampuli ispitnog lijeka primijeni višak suspenzije za atomizator kao korektivno djelovanje za utvrđena pitanja kvalitete. Međutim, uvođenje viška treba biti jasno obrazloženo tijekom farmaceutskog razvoja i ne može biti sredstvo za naknadno ublažavanje pitanja kvalitete, stoga CHMP takav pristup ne smatra prihvatljivim u kontekstu ovog postupka upućivanja. Osim toga, u nedostatku pomoćnih podataka dobivenih s lijekom koji sadrži višak, ne može se zaključiti da bi primjena takvog viška doista rezultirala sličnim isporučenim dozama izlivenim iz ampula, a potom ne bi došlo do strukturnog trenda omjera aerodinamične raspodjele veličine čestica $T/R < 1$.

Općenito, CHMP smatra da terapijska ekvivalentnost između referentnog i ispitnog lijeka nije dokazana. Konkretno, nije dokazano da je aerodinamično djelovanje lijeka Budesonide Sun ekvivalentno djelovanju referentnog lijeka, pa stoga nije moguće isključiti da to ne bi dovelo do klinički relevantnih razlika. CHMP stoga je zaključio da omjer koristi i rizika od lijeka Budesonide SUN nije povoljan.

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene CHMP-a nakon preispitivanja

Nakon primitka negativnog mišljenja nakon dovršetka postupka upućivanja CHMP-a u skladu s člankom 29. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ, podnositelj zahtjeva zatražio je preispitivanje na temelju sljedećih razloga:

prvo, obrazloženja za uočene razlike u procjeni aerodinamične raspodjele veličine čestica na temelju višeg neto sadržaja referentnog lijeka i dobivenog obrazloženja za prilagodbu volumena punjenja; drugo, obrazloženja navedena za uočene razlike u rezultatima aerodinamične raspodjele veličine čestica dovoljno su podržana orijentacijskim ispitivanjima isporučenih doza; treće, prihvatljivosti srednje i najviše jačine doze na temelju proporcionalnosti doze prema najnižoj jačini doziranja, za koju je dokazano prihvatljivo usporedno ponašanje aerodinamične raspodjele veličine čestica; četvrto, prikladnosti određivanja slične raspodjele čestica u suspenziji za atomizator prije i poslije raspršivanja prema metodi Morphology G31D kao zamjeni za procjenu aerodinamične raspodjele veličine čestica metodom nabijanja.

U pogledu prvog razloga, CHMP nije smatrao da je na odgovarajući način dokazano da su uočene razlike u aerodinamičnoj raspodjeli veličine čestica pripisane najvišem neto sadržaju referentnog lijeka, pa prilagodba težine punjenja nije opravdana. Osim toga, CHMP je potvrdio svoje početno stajalište da uvođenje viška treba biti jasno obrazloženo tijekom farmaceutskog razvoja i ne može biti sredstvo ublažavanja naknadnih pitanja kvalitete.

S obzirom na orijentacijsko ispitivanje pohrane, CHMP je smatrao da navedeni podatci ne podržavaju obrazloženje da veće neto punjenje referentnog lijeka opravdava razlike uočene u procjeni aerodinamične raspodjele veličine čestica.

U pogledu trećeg razloga preispitivanja, CHMP je naveo da rezultati aerodinamične raspodjele veličine čestica najniže jačine (0,25 mg / 2 ml) udovoljavaju svim zahtjevima utvrđenima u smjernicama za

ekvivalentnost OIP-a, međutim, zaključeno je da, osim razmjernosti svih triju jačina doziranja, treba dokazati usporedno ponašanje aerodinamične raspodjele veličine čestica između pojedinih jačina referentnih i ispitnih lijekova.

Konačno, u pogledu četvrtog razloga, CHMP je naveo da se rezultati raspodjele veličine čestica koji se odnose na suspenziju u ampulama mogu smatrati sličnima, ali ne slaže se da rezultati raspodjele veličine čestica nakon raspršivanja dobiveni tehnologijom Malvern Morphology G3SE-ID mogu zamijeniti procjenu aerodinamične raspodjele veličine čestica nabijanjem te se stoga procjena raspodjele veličine čestica nakon raspršivanja tehnologijom Malvern Morphology G3SE-ID ne može smatrati zamjenom za procjenu aerodinamične raspodjele veličine čestica metodom nabijanja.

Zaključeno je da razlozi za uočene razlike aerodinamične raspodjele veličine čestica ostaju neodređeni i s perspektive kvalitete nisu ispunjeni svi zahtjevi prema smjernicama za ekvivalentnost OIP-a. U ovom postupku preispitivanja, podnositelj zahtjeva nije dostavio novu argumentaciju ili objašnjenje za obrazloženje zabilježenih razlika. U nedostatku dokaza o terapijskoj ekvivalentnosti na temelju svih zahtjeva smjernica za ekvivalentnost OIP-a, CHMP potvrđuje svoj početni zaključak da omjer koristi i rizika za lijek Budesonide SUN nije povoljan.

Razlozi za mišljenje CHMP-a

Budući da:

- Odbor je razmotrio upućivanje u skladu s člankom 29. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ;
- Odbor je razmotrio ukupnost podataka koje je podnio podnositelj zahtjeva u vezi s primjedbama nastalima zbog potencijalno ozbiljnog rizika za javno zdravlje, posebno podataka pruženih za potporu dokazivanja sličnosti između fizikalno-kemijskih svojstava i karakteristika kvalitete referentnog lijeka i svojstava ispitnog lijeka;
- Odbor je naveo da rezultati usporedbe aerodinamične raspodjele veličine čestica, što je kritično svojstvo kakvoće za djelovanje aerodinamičnosti čestica, pripadaju izvan prethodno određenog maksimalnog dopuštenog raspona varijabilnosti od +/- 15 % za neke grupirane faze, stoga rezultati aerodinamične raspodjele veličine čestica nisu ispunili zahtjeve smjernica za ekvivalentnost OIP-a (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1.), te stoga Odbor smatra da ekvivalentnost aerodinamičnog djelovanja lijeka Budesonide Sun u odnosu na referentni lijek nije dokazana;
- Odbor je razmotrio odgovor Radne skupine za kvalitetu;
- Odbor je u obzir uzeo razloge za preispitivanje koje je podnio podnositelj zahtjeva i naknadnu procjenu suizvjestitelja
- Uzevši sve u obzir, Odbor smatra da dostupni podatci nisu bili dovoljni za dokazivanje ekvivalentnosti između referentnog i ispitnog lijeka te se klinički važne razlike ne mogu isključiti;

slijedom toga Odbor smatra da omjer koristi i rizika od lijeka Budesonide SUN i pridruženih naziva nije povoljan.

Stoga Odbor preporučuje odbijanje odobrenja za stavljanje lijeka Budesonide SUN i pridruženih naziva u promet u referentnoj državi članici i predmetnim državama članicama.