

II. melléklet
Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A kérelmező Sun Pharmaceuticals, a 2001/83/EK irányelv, 10. cikke (3) bekezdésének megfelelően, decentralizált eljárás jogcím alatt, kérelmet nyújtott be a Budesonide SUN 250 mikrogramm/2 ml szuszpenzió porlasztásra, Budesonide SUN 500 mikrogramm/2 ml szuszpenzió porlasztásra, Budesonide SUN 1000 mikrogramm/2 ml szuszpenzió porlasztásra és kapcsolódó nevek vonatkozásában (NL/H/4194/001-003/DC). A referencia-gyógyszer e kérelem vonatkozásában az AstraZeneca által törzskönyveztetett Pulmicort Respules (250 mikrogramm /2 ml, 500 mikrogramm /2 ml, 1000 mikrogramm /2 ml). A Budezonid szuszpenzió porlasztásra – amely egy glükokortikoszteroid, magas lokális gyulladásgátló hatással – egy inhalációs gyógyszer, amely olyan porlasztásra szánt szuszpenzióból áll, amely a hatóanyagot oldhatatlan formában tartalmazza.

A kérelmező az alábbi javallatokra nyújtott be kérelmet:

- asthma bronchialeban szenvedő felnőttek és gyermekek, különösképpen 4 éves és idősebb gyermekek, akiknél kortikoszteroidokkal történő kezelés szükséges, és akiknél más, lokális adagolású gyógyszerformák nem kielégítőek vagy nem megfelelőek.
- kiújuló vagy folyamatosan fennálló köhögéses panaszokkal és/vagy zihálással küzdő 6 hónapos és 4 éves életkor közötti gyermekek, akiknél gyanítható az asthma diagnózisa.
- nagyon súlyos pseudocroup (laryngitis subglottica), amelynél kórházi felvétel javallott.

A beterveztési eljárás alapját az a nézeteltérés képezte, amely szerint, a jelen beterveztés vonatkozásában, mely *in vitro* adatokat tartásuk pivotálisnak a referencia- és a tesztkészítmény egyenértékűségének értékelése során.

*Az orális inhalációs készítmények (OIP) klinikai dokumentálási követelményeire vonatkozó CHMP-iránymutatás (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1), a továbbiakban „OIP egyenértékűségi iránymutatás”, a 4.3 pontban úgy rendelkezik: „A porlasztásra szánt szuszpenziók esetében a terápiás egyenértékűséget *in vivo* vizsgálatokkal kell igazolni, hacsak nem indokolják az egyenértékűséget igazoló egyéb típusú vizsgálatok alkalmazását.”; továbbá az 5.2 pontban úgy, hogy: „rövidített kérelmezés esetén a referencia-gyógyszerrel való terápiás egyenértékűséget bizonyítani kell. Egyes esetekben a valamilyen elfogadott módszerrel (pl. többszintes (kaszkád) impaktor /impinger) nyert, kizárólag összehasonlító jellegű *in vitro* adatok alkalmazása is elfogadhatónak tartható, ha a készítmény (a referenciakészítménnyel összehasonlítva) teljesíti az összes alábbi kritériumot”.*

Az egyenértékűséget bizonyító kritériumok közé tartozik: hatóanyag; megegyező adagolási forma; hatóanyag szilárd halmazállapotban van; a segédanyagok tekintetében észlelhető minőségi és/vagy mennyiségi különbségek nem szabad, hogy befolyásolják a készítmény teljesítményjellemzőit és nem változtathatják meg a készítmény biztonságossági profilját; a hasonló készítmény leadott dózisének hasonlóknak kell lennie (+/- 15%-on belül) és az aerodinamikai részecskeméret-eloszlás (APSD) összehasonlítása során a teszt-/referenciaarány (T/R) +/- 15%-on belül kell lennie (CI: 90%), legalább 4 szintcsoportnál. Az indoklásnak a tüdőben várt lerakódási helyeken kell alapulnia.

Az OIP egyenértékűségi iránymutatás alapján, a kérelmező nem végzett semmilyen klinikai vizsgálatot a kérelem alátámasztására, hanem helyette *in vitro* vizsgálatok eredményét nyújtotta be.

Az iránymutatásban foglalt összes követelmény teljesült, kivéve a tesztkészítmény referenciakészítménnyel összehasonlított aerodinamikai teljesítményét, amelyek összehasonlítását impaktor szintenként vagy indokolt szintcsoportként végezték. Az összes hatáserősséget megvizsgálták, és az APSD-összehasonlítás során, egyes csoportosított szintek vonatkozásában különbségeket észleltek, mivel a T/R arány 90%-os konfidencia-intervalluma kívül esett az előre meghatározott, maximálisan megengedett, +/- 15%-os variabilitási tartományon (85, 117,65).

Az észlelt különbségek indoklásaként a kérelmező a teszt- és referenciakészítmények kiterjedt jellemzését nyújtotta be. A porlasztásra szánt szuszpenzió formájú teszt- és referenciakészítményekkel végzett valamennyi *in vitro* vizsgálat a porlasztás előtt azt igazolta, hogy egyenértékűek a porlasztásra szánt szuszpenziók kémiai és fizikai jellemzői, azaz ugyanazon kritikus minőségi tulajdonságokkal (CQA) bírnak, amelyek befolyásolhatják a hatóanyag feloldódását és felszívódását a tüdőben (ideértve a sűrűséget, viszkozitást, felületi feszültséget, reszuszpendálhatóságot, ülepedési sebességet, pH-t, ozmolalitást és a szuszpendált részecskék részecskeméretének eloszlását [PSD]).

Két érintett tagállam (CMS), nevezetesen az Egyesült Királyság és Olaszország úgy vélte, hogy a készítmények terápiás egyenértékűsége nem nyert megerősítést az alábbi okokból:

- porlasztás előtt, a porlasztásra szánt szuszpenzióban mérhető PSD vonatkozásában úgy vélelmezték, hogy az alkalmazott módszer segítségével benyújtott adatok és információ (Morphology G31D) nem megfelelőek a teszt- és referenciakészítmény egyenértékűségének igazolásához.
- A CQA-nak minősülő APSD teszt- és referenciakészítmények közötti összehasonlítása kívül esett az előre meghatározott, maximálisan megengedett 85,00–117,65%-os variabilitási tartományon, ezért az OIP egyenértékűségi iránymutatás kritériumai nem teljesültek, így az egyenértékűség nem nyert bizonyítást.
- Ezen túlmenően úgy vélték, hogy az APSD-eredményekben észlelt különbségek vonatkozásában benyújtott indoklás nem elfogadható, és az érvelés, valamint a benyújtott adatok további aggodalmakra adhatnak okot a tesztkészítmény minőségével kapcsolatban.

A CHMP általi tudományos értékelés átfogó összegzése

A Budesonide Sun gyógyszer a tüdőbe juttatva alkalmazandó és egy olyan, porlasztásra szánt szuszpenzióból áll, amely az egyetlen hatóanyagot oldhatatlan formában tartalmazza.

A benyújtott adatok alapján a CHMP azon az állásponton volt, hogy megfelelően igazolást nyert, hogy a teszt- és referenciakészítmények porlasztásra szánt szuszpenziói hasonló kémiai és fizikai jellemzőkkel bírnak, úgymint megegyező minőségi és mennyiségi összetétel, a hatóanyag ugyanolyan polimorf formában van, a hatóanyag tüdőben történő feloldódását és felszívódását esetlegesen befolyásoló CQA-k megegyeznek, ideértve a sűrűséget, viszkozitást, felületi feszültséget, reszuszpendálhatóságot, ülepedési sebességet, pH-t, ozmolalitást, a porlasztást megelőzően a szuszpenzió részecskeméret-eloszlását, agglomerátumokkal és azok nélkül, és a részecskék alakját.

A CHMP azon az állásponton volt, hogy a teszt- és a referenciakészítmény egyenértékűsége a PSD vonatkozásában igazolást nyert, mivel a kérelmező bizonyította a Malvern Morphology G3SE-ID módszer alkalmazását, a minta elkészítése egyértelműen leírásra került és a módszert megfelelően validálták.

Ugyanakkor az összehasonlító értékelés egyes eredményei, mégpedig az APSD, azaz azon CQA vonatkozásában, amely – egy validált impakciós módszerrel mérve – az összes többi paraméternél jobban előrejelzi a készítmény aerodinamikai teljesítményparamétereit, nem igazolták a teszt- és referenciakészítmények közötti egyenértékűséget. Az átlagos T/R arányszám 90%-os CI-jének alsó fele az elfogadható +/- 15%-os (85–117,65) variabilitási tartományon kívülre esett egyes csoportosított szintek vonatkozásában, és 1 alatti volt majdnem minden csoportosított szint tekintetében. Mivel az elégtelen értékelés csak a CI alsó felét érinti, ezért szisztematikus eltérés azonosítható, amelynek eredményeképpen a tesztkészítmény porlasztása során a hatóanyag csak kisebb frakciója válik hasznosíthatóvá.

Megfigyelhető, hogy a referenciakészítményhez képest az ampullában visszamaradt hatóanyag mennyisége nagyobb a tesztkészítmény esetén, ezért úgy vélik, hogy az üveg(ampulla) tartalmának

(porlasztóba történő) betöltését követően az ampulla felszínén visszamaradt mennyiség befolyásolhatja a ténylegesen porlasztásra kerülő hatóanyag mennyiségét. A kérelmező vitatta, hogy az APSD vonatkozásában észlelt különbségek annak a ténynek lennének tulajdoníthatók, hogy a tesztminták leadott dózisa alacsonyabb volt, mint a referenciakészítmény mintáinak leadott dózisa. Ugyanakkor ezt nem lehet megerősíteni, mivel az ezt a feltételezést alátámasztó bizonyítékok nem kerültek benyújtásra.

A jelen eljárás vonatkozásában a minőséggel foglalkozó munkacsoporttal (QWP) való konzultációra is sor került. A QWP arra a következtetésre jutott, hogy az APSD kaszkád impaktorról történő meghatározása alkalmas módszer az aeroszolizált szuszpenziók egyezőségének igazolására. Bár elismerték, hogy a módszer diszkriminációs képessége akár eltúlzott is lehet és esetlegesen olyan különbségek is észlelhetők általa, amelyek nem mindig bírnak klinikai relevanciával, a QWP kiemelte, hogy az emelkedett hibaarányt előzetesen kellett volna kezelni (pl. a hipotézis statisztikai erejének növelésével), ezért a hatóanyaggal, a készítmény hatáserősségével és a részecskeméret-csoporttal kapcsolatos szisztematikus eltérések nem elfogadhatók. Az APSD tekintetében észlelt különbségeket, nevezetesen azon két potenciális tényező (azaz a módszer variabilitására és az üvegben visszamaradt szuszpenzió mennyisége) hatását, amelyek felelőssé tehetőek a megfigyelt eltérésekért, a kérelmező nem vizsgálta ki és vitatta meg teljes mértékben. Ezt a véleményt a CHMP elfogadta.

A kérelmező olyan javaslattal élt, amely szerint a minőséggel kapcsolatban azonosított problémák elhárító intézkedéseként túltöltést alkalmazna a porlasztásra szánt szuszpenziós tesztkészítmény ampulláiban. Ugyanakkor a túltöltés alkalmazásának bevezetését még a gyógyszerfejlesztési fázisban egyértelműen indokolni kell, és az nem alkalmazható minőségi problémák mérséklését célzó utólagos intézkedésként, ezért ezt a megközelítést a CHMP nem tartotta elfogadhatónak a jelen betérjesztési eljárás vonatkozásában. Ezen túlmenően a túltöltést tartalmazó készítményekkel nyert alátámasztó adatok hiányában nem állapítható meg, hogy az ilyen jellegű túltöltés valóban hasonló leadott dózist eredményezne az ampullákból történő kitöltést követően és ennek következtében már nem lenne strukturális tendencia az APSD T/R arányának <1 irányú eltérésére.

Mindent összevetve, a CHMP azon az állásponton volt, hogy a referencia- és tesztkészítmények terápiás egyenértékűsége nem nyert igazolást. Különösen az nem bizonyított, hogy a Budesonide Sun aerodinamikai teljesítményjellemzői egyenértékűek lennének a referencia-gyógyszerrel, ezért nem zárható ki az, hogy ez az eltérés nem eredményezne klinikailag releváns különbségeket. Ennek következtében a CHMP megállapította, hogy a Budesonide SUN előny-kockázat profilja nem kedvező.

A CHMP általi tudományos értékelés átfogó összegzése az ismételt vizsgálatot követően

A 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése szerinti CHMP betérjesztési eljárás véglegesítését követően kapott kedvezőtlen vélemény miatt a kérelmező ismételt vizsgálatot kérvényezett az alábbiak alapján:

Először is, a kérelmező azzal indokolta az APSD értékelése során észlelt különbségeket, hogy a referenciakészítmény nettó készítménytartalma nagyobb volt, így ezzel indokolta a készítmény töltési térfogatának módosítását; másodszer, az APSD-eredmények tekintetében észlelt különbségekre azzal az indoklással élt, hogy azokat megfelelően alátámasztják a leadott dózis irányára vonatkozó vizsgálatok; harmadszer, úgy érvelt, hogy a közepes és nagy hatáserősségű dózisok elfogadhatósága a legkisebb hatáserősségű dózissal vetített dózisarányosság elvén alapul, amely utóbbira az APSD viselkedése tekintetében elfogadható egyezőséget igazoltak a referenciakészítménnyel összehasonlítva; negyedszer, a porlasztásra szánt szuszpenzióban a Morphology G31D módszer segítségével hasonló PSD került meghatározásra porlasztás előtt és után is, így ezt helyettesítő módszerként alkalmazták az APSD impakciós módszerrel történő vizsgálata helyett.

Az első indoklás vonatkozásában a CHMP úgy vélte, hogy nem megfelelően igazolt az, hogy az APSD-ben észlelt különbségek a referenciakészítmény nagyobb nettó készítménytartalmának lennének tulajdoníthatók, így a töltési tömeg módosítását nem találta indokoltnak. Ezen túlmenően a CHMP megerősítette az eredeti álláspontját, amelynek értelmében a túltöltés bevezetését még a gyógyszerfejlesztés fázisában, egyértelműen kell indokolni, és ez a módszer nem alkalmazható valamilyen minőségi probléma utólagos enyhítését célzó intézkedésként.

A tárolási irányra vonatkozó vizsgálat tekintetében a CHMP úgy vélte, hogy a benyújtott adatok nem támasztják alá azt az okfejtést, hogy a referenciakészítmény nagyobb töltési térfogata tehető felelőssé az APSD értékelése során észlelt különbségekért.

A felülvizsgálat alapját képező harmadik pont vonatkozásában a CHMP tudomásul vette, hogy a legkisebb hatáserősségre (0,25 mg/2 ml) vonatkozó APSD-eredmények elégségesen megfelelnek az OIP egyenértékűségi iránymutatásban foglalt minden követelménynek, ugyanakkor megállapították, hogy a három dózis dózisarányosságától eltekintve, hasonló APSD-viselkedést kell igazolni referencia- és a tesztkészítmények között minden egyes hatáserősség tekintetében.

Végezetül, a negyedik pont tekintetében a CHMP tudomásul vette, hogy az ampullában lévő szuszpenzióra vonatkozó PSD-eredmények egyezőnek tekinthetők, de nem értett egyet abban, hogy a porlasztást követően a Malvern Morphology G3SE-ID technológiával nyert PSD-eredmények kiválthatják az impaktorról végzett APSD-értékelést, ezért a porlasztást követően, a Malvern Morphology G3SE-ID technológiával nyert PSD-értékelés nem tartható az impakciós módszerrel végzett APSD-értékelés helyettesítő módszerének.

Összefoglalva, az APSD vonatkozásában észlelt különbségek okai továbbra is bizonytalanok maradtak, valamint minőségi szempontból nem teljesült az OIP egyenértékűségi iránymutatásban foglalt összes követelmény. A jelen felülvizsgálati eljárásban a kérelmező nyújtott be olyan új érvelést vagy magyarázatot, amely indokolná az észlelt különbségeket. Az OIP egyenértékűségi iránymutatásban foglalt összes követelmény alapján meghatározott terápiás egyenértékűség bizonyításának hiányában a CHMP megerősíti az eredeti következtetését, amelynek értelmében a Budesonide SUN gyógyszer előny-kockázat profilja nem kedvező.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése szerinti betérjesztést;
- A potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatként felmerült ellenvetések fényében a bizottság áttekintette a kérelmező által benyújtott teljes adathalmazt, különösképpen a referencia-gyógyszer és tesztgyógyszer fizikokémiai tulajdonságai és minőségi jellemzői vonatkozásában megállapítható hasonlóság alátámasztására benyújtott adatokat;
- A bizottság tudomásul vette, hogy az aerodinamikai részecskeméret-eloszlás (APSD) összehasonlításának eredményei, amelyek kritikus minőségi jellemzőnek számítanak a részecskék aerodinamikai teljesítményparaméterei vonatkozásában, egyes csoportosított szintek esetében kívül estek az előre meghatározott maximálisan megengedett +/- 15%-os variabilitási tartományon, ezért az APSD-eredmények nem feleltek meg az OIP egyenértékűségi iránymutatásban (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1.) foglalt követelményeknek, ennek megfelelően a bizottság azon az állásponton volt, hogy a Budesonide Sun és a referencia-gyógyszer aerodinamikai teljesítményjellemezőinek egyenértékűsége nem nyert bizonyítást;
- A bizottság megfontolta a minőséggel foglalkozó munkacsoport (QWP) válaszát;

- A bizottság figyelembe vette a felülvizsgálat alapjaként a kérelmező által benyújtott indokolást, és ezt követően a (társ)előadóktól érkezett értékelést.
- Mindent egybevetve a bizottság azon a véleményen volt, hogy a rendelkezésre álló adatok nem elégségesek a referenciakészítmény és a tesztkészítmény egyenértékűségének igazolására, illetve nem zárhatók ki a klinikailag releváns különbségek;

Ennek következtében a bizottság úgy véli, hogy a Budesonide SUN és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja nem kedvező.

Ezért a bizottság javasolja a referencia- és az érintett tagállamokban a Budesonide SUN-ra és kapcsolódó nevekre vonatkozó forgalomba hozatali engedély kiadásának elutasítását.