

Anness II
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

L-applikant Sun Pharmaceuticals issottometta applikazzjoni skont l-Artikolu 10(3) tad-Direttiva 2001/83/KE skont il-proċedura deċentralizzata għal Budesonide SUN 250 mikrogramma/2 ml sospensjoni għan-nebulizzatur, Budesonide SUN 500 mikrogramma/2 ml sospensjoni għan-nebulizzatur, Budesonide 1000 mikrogramma/2 ml sospensjoni għan-nebulizzatur u ismijiet assoċjati (NL/H/4194/001-003/DC). Il-prodott mediċinali ta' referenza għal din l-applikazzjoni huwa Pulmicuort Respules (250 mikrogramma /2 ml, 500 mikrogramma /2 ml, 1000 mikrogramma /2 ml) irregistrat minn AstraZeneca. Is-sospensjoni għan-nebulizzatur Budesonide, li hija glukokortikosteroidi b'azzjoni lokali għolja kontra l-infjammazzjoni, hija prodott mediċinali li jittiehed man-nifs li jikkonsisti f'sospensjoni għan-nebulizzatur li fiha s-sustanza attiva f'forma li ma tinħallx.

L-applikant applika għall-indikazzjonijiet ta' hawn taħt:

- adulti u tfal, b'mod partikolari tfal minn 4 snin 'il fuq, b'ażma tal-bronki, li għandhom jiġu ttrattati b'kortikosteroidi u li għalihom forom oħra ta' dożaġġ lokali mhumiex sodisfaċenti jew mhumiex xierqa
- tfal ta' bejn 6 xhur u 4 snin li jkollhom ilmenti rikorrenti jew persistenti ta' sogħla u/jew tħarhir, li fihom tkun issuspettata dijanjożi ta' ażma.
- psewdokrupp serja ħafna (Laringite subglottika) li fih huwa indikat li l-pazjent jiddaħhal l-isptar.

Ir-raġunijiet tal-proċedura ta' referenza kienu nuqqas ta' qbil li fir-rigward tiegħu *d-data in-vitro* hija kkunsidrata kruċjali għall-valutazzjoni tal-ekwivalenza tal-prodott ta' referenza u tat-test għal din l-applikazzjoni.

Is-CHMP Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) (Il-Linja Gwida tas-CHMP dwar ir-rekwiżiti għal dokumentazzjoni klinika għal prodotti li jittiehdu man-nifs mill-ħalq (OIP, orally inhaled products)) (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1), imsemmija bħala "gwida dwar l-ekwivalenza tal-OIP" minn hawn 'il quddiem, f'Taqsim 4.3 tipprevedi: "Għal sospensjonijiet għan-nebulizzazzjoni għandha tintwera l-ekwivalenza terapewtika permezz ta' studji in vivo, sakemm ma tkunx ipprovduta ġustifikazzjoni għall-użu ta' tipi oħra ta' studji biex tintwera l-ekwivalenza." u fit-Taqsim 5.2 li "Għal applikazzjonijiet imqassra, għandha tiġi ssostanzjata l-ekwivalenza terapewtika għal prodott mediċinali ta' referenza. F'xi każijiet, l-użu ta' data komparattiva in vitro biss, miksuba b'metodu aċċettat (eż. impattur b'ħafna stadji/impinger), jista' jitqies aċċettabbli jekk il-prodott jiġi ssodisfa l-kriterji kollha li ġejjin (meta mqabbel mal-prodott ta' referenza)".

Il-kriterji biex tiġi ssostanzjata l-ekwivalenza jinkludu: is-sustanza attiva, il-forma identika tad-dożaġġ, is-sustanza attiva fl-istat solidu, id-differenzi kwalitattivi u/jew kwantitattivi fl-eċċipjenti m'għandhomx jinfluwenzaw il-prestazzjoni tal-prodott u m'għandhomx jibdlu l-profil tas-sigurtà tiegħu, doża simili mogħtija fil-mira għandha tkun simili (fi ħdan +/- 15 %) u t-tqabbil tad-distribuzzjoni tad-daqs ta' partikoli ajrudinamiċi (APSD) tal-proporzjon tat-test/tar-referenza (T/R) għandu jkun fi ħdan +/- 15 % (CI 90 %), b'mill-inqas 4 gruppi ta' stadji. Il-ġustifikazzjoni għandha tkun ibbażata fuq is-siti ta' depożizzjoni mistennija fil-pulmun.

Skont il-gwida dwar l-ekwivalenza tal-OIP, l-applikant ma wettaq l-ebda studju kliniku biex jappoġġja l-applikazzjoni u minflok ipprova r-riżultati tat-testijiet *in-vitro*.

Ir-rekwiżiti kollha tal-gwida ġew issodisfati minbarra r-rekwiżit tal-prestazzjoni ajrudinamika tat-test meta mqabbel mal-prodott ta' referenza mwettaq għal kull stadju tal-impattur jew għal grupp ta' stadji ġġustifikat. Il-qawwiet kollha ġew ittestjati u ġew osservati differenzi għal xi stadji raggruppati tat-

tqabbil tal-APSD hekk kif l-intervalli ta' fiduċja ta' 90 % tal-proporzjon T/R waqgħu barra l-medda massima permessa ta' varjabilità definita minn qabel ta' +/- 15 % (85, 117.65).

Biex jiġġustifika d-differenza osservata, l-applikant ipprova karatterizzazzjoni estensiva tal-prodott tat-test u ta' referenza. It-testijiet *in vitro* kollha li saru bil-prodott tat-test u ta' referenza bħala sospensjoni għan-nebulizzazzjoni qabel in-nebulizzazzjoni wrew li s-sospensjonijiet għan-nebulizzatur għandhom karatteristiċi kimiċi u fiżiċi ekwivalenti, bħall-istess attributi kritiċi ta' kwalità (CQA, critical quality attributes) li jista' jkollhom impatt fuq id-dissoluzzjoni u l-assorbiment tas-sustanza attiva fil-pulmun (inklużi d-densità, il-viskożità, it-tensjoni tas-superfiċje, il-kapaċità li jiġi sospiż mill-ġdid, ir-rata ta' sedimentazzjoni, il-pH, l-ożmolalità u d-distribuzzjoni tad-daqs tal-partikoli [PSD, particle size distribution] tal-partikoli sospiżi).

Żewġ Stati Membri Kkonċernati (CMS, Concerned Member States), jiġifieri r-Renju Unit u l-Italja, qiesu li l-ekwivalenza terapewtika tal-prodotti ma ntwerietx għar-raġunijiet li ġejjin:

- Fir-rigward tal-PSD fis-sospensjoni għan-nebulizzazzjoni qabel in-nebulizzazzjoni, ġie kkunsidrat li d-*data* u l-informazzjoni pprovduti għall-metodu użat (Morphology G31D) mhumiex adegwati biex juru l-ekwivalenza tal-prodott tat-test u ta' referenza.
- Il-paragun tal-APSD bejn it-test u r-referenza, li huwa kkunsidrat bħala CQA, waqa' barra mill-medda massima permessibbli ta' varjabilità definita minn qabel ta' 85.00-117.65% u għalhekk il-kriterji tal-gwida dwar l-ekwivalenza tal-OIP mhumiex issodisfati, għalhekk l-ekwivalenza ma ntwerietx.
- Barra minn hekk, ġie kkunsidrat li l-ġustifikazzjonijiet ipprovduti għad-differenzi osservati għar-riżultati tal-APSD mhumiex aċċettabbli u li l-argumenti u d-*data* pprovduti jistgħu jqajmu tħassib addizzjonali relatat mal-kwalità tal-prodott tat-test.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mis-CHMP

Budesonide Sun huwa prodott mediċinali maħsub biex jingħata fil-pulmun u li jikkonsisti f'sospensjoni għan-nebulizzatur li fiha l-unika sustanza attiva f'forma li ma tinħallx.

Skont id-*data* sottomessa, is-CHMP kien tal-fehma li ntweri b'mod adegwat li s-sospensjonijiet għan-nebulizzatur tal-prodotti tat-test u ta' referenza għandhom karatteristiċi kimiċi u fiżiċi simili bħall-istess kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva, l-istess forma polimorfika tas-sustanza attiva, l-istess CQAs li jista' jkollhom impatt fuq id-dissoluzzjoni u l-assorbiment tas-sustanza attiva fil-pulmun inklużi d-densità, il-viskożità, it-tensjoni tal-wiċċ, il-kapaċità li jiġi sospiż mill-ġdid, ir-rata ta' sedimentazzjoni, il-pH, l-ożmolalità, id-distribuzzjoni tad-daqs tal-partikoli tas-sospensjoni qabel in-nebulizzazzjoni, bi u mingħajr agglomerati u forma tal-partikoli.

Is-CHMP kien tal-fehma li l-ekwivalenza bejn il-prodott tat-test u ta' referenza f'termini ta' PSD intweriet, peress li l-applikant wera l-adattabilità tal-Malvern Morphology G3SE-ID, il-preparazzjoni tal-kampjun ġiet deskritta b'mod ċar u l-metodu ġie vvalidat b'mod xieraq.

Madankollu, xi riżultati tal-valutazzjoni komparattiva f'termini tal-APSD, li hija s-CQA li aktar minn kwalunkwe parametru ieħor jippermetti li tiġi mbassra l-prestazzjoni ajrudinamika ta' prodott, kif imkejla permezz ta' metodu ta' impatt validat, naqsu milli jsostnu l-ekwivalenza bejn il-prodott tat-test u ta' referenza. In-naħa aktar baxxa tas-CI ta' 90 % tal-proporzjon medju T/R ġiet osservata barra mill-medda aċċettabbli ta' varjabilità ta' +/- 15 % (85-117.65) għal xi stadji raggruppati u hija taħt il-1 għal kważi l-istadji raggruppati kollha. Peress li l-fallimenti huma biss fin-naħa aktar baxxa tas-CI, tista' tiġi identifikata devjazzjoni sistematika, li tirriżulta f'porzjon aktar baxx tas-sustanza attiva disponibbli waqt in-nebulizzazzjoni għall-prodott tat-test.

Jista' jiġi osservat li l-ammont ta' sustanza attiva miżmuma fl-ampulli huwa akbar għall-prodott tat-test milli għall-prodott ta' referenza, u għalhekk huwa kkunsidrat li l-ammont miżmum fuq il-wiċċ tal-ampulli wara li jitferra' l-kontenut (mill-kunjett għan-nebulizzatur), jista' jkollu impatt fuq l-ammont ta' sustanza attiva nebulizzata. Ġie argumentat mill-applikant li d-differenzi osservati fl-APSD jistgħu jiġu attribwiti għall-fatt li d-doża mogħtija tal-kampjuni tat-test tkun inqas mid-doża mogħtija tal-kampjuni tal-prodott ta' referenza. Madankollu, dan ma jistax jiġi kkonfermat billi ma ġietx sottomessa evidenza li ssostni din l-ipotezi.

Il-QWP ġie kkonsultat fil-kuntest ta' din il-proċedura. Il-QWP ikkonkluda li l-APSD mill-impattur tal-kaskata huwa metodu xieraq biex tintwera l-komparabbiltà tas-sospensjoni aerosolizzata. Filwaqt li ġie rikonoxxut li l-metodu jista' jkun diskriminatorju żżejjed u jista' potenzjalment jidentifika differenzi li mhux dejjem ikunu ta' rilevanza klinika, il-QWP enfasizza wkoll, li r-rata ta' żball miżjuda kellha tkun indirizzata *a priori* (eż. zieda fil-qawwa tal-ipoteżijiet) u l-ebda devjazzjoni sistematika mis-sustanza attiva, il-qawwa tal-prodott jew il-grupp ta' daqs tal-partikoli ma għandha tkun aċċettabbli. Fir-rigward tad-differenzi osservati fl-APSD, l-impatt ta' żewġ fatturi potenzjali (jiġifieri l-varjabbiltà tal-metodu u s-sospensjoni residwa fil-kunjett) li jistgħu jkunu responsabbli mid-devjazzjoni osservata, ma ġewx investigati u diskussi bis-sħiħ mill-applikant. Din il-pożizzjoni ġiet aċċettata mis-CHMP.

L-applikant ippropona li japplika mili żejjed tas-suspensjoni għan-nebulizzatur fl-ampulla tal-prodott tat-test bħala azzjoni korrettiva għall-kwistjonijiet ta' kwalità identifikati. Madankollu, l-introduzzjoni ta' mili żejjed għandha tkun iġġustifikata b'mod ċar matul l-iżvilupp farmaċewtiku u ma tistax tkun mezz biex tittaffa kwistjoni ta' kwalità *a posteriori*, għalhekk dan l-approċċ mhuwiex meqjus aċċettabbli mis-CHMP fil-kuntest ta' din il-proċedura ta' referenza. Barra minn hekk, fin-nuqqas ta' *data* ta' appoġġ iġġenerata bil-prodott li jkun fih il-mili żejjed, ma jistax jiġi konkluż li l-applikazzjoni ta' tali mili żejjed fil-fatt tirriżulta f'dozi simili mogħtija mferrgħa mill-ampulli u sussegwentement l-ebda xejra strutturali tal-proporzjon tal-APSD T/R < 1.

B'mod ġenerali, is-CHMP kien tal-fehma li l-ekwivalenza terapewtika bejn il-prodott ta' referenza u tat-test ma ntwerietx. B'mod partikolari, ma ġiex ippruvat li l-prestazzjoni ajrudinamika ta' Budesonide Sun hija ekwivalenti għal dik tal-prodott medicinali ta' referenza, u għalhekk ma jistax jiġi eskluż li dan ma jwassalx għal differenzi klinikament rilevanti. Għalhekk, is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Budesonide SUN mhuwiex favorevoli.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mis-CHMP wara l-eżaminazzjoni mill-ġdid

Wara li rċieva opinjoni negattiva wara l-finalizzazzjoni tal-proċedura ta' referenza tas-CHMP skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE, l-applikant talab eżaminazzjoni mill-ġdid ibbażata fuq ir-raġunijiet li ġejjin:

L-ewwel nett, il-ġustifikazzjoni għad-differenzi osservati fil-valutazzjoni tal-APSD fuq il-baži tal-kontenut nett ogħla tal-prodott ta' referenza u l-ġustifikazzjoni li tirriżulta biex jiġi aġġustat il-volum tal-mili; it-tieni, il-ġustifikazzjonijiet ipprovduti għad-differenzi osservati għar-riżultati tal-APSD huma appoġġjati sew mill-istudji ta' orjentazzjoni tad-doża mogħtija; it-tielet, l-aċċettabbiltà tal-qawwa tad-dożaġġ tan-nofs u tal-ogħla qawwa bbażata fuq il-proporzjonalità tad-doża għall-iktar qawwa baxxa tad-dożaġġ, li għaliha ntweriet imġiba komparattiva aċċettabbli tal-APSD għall-prodott ta' referenza; ir-raba', l-adeqwatezza tad-determinazzjoni ta' PSD simili fis-suspensjoni għan-nebulizzazzjoni qabel u wara n-nebulizzazzjoni bil-metodu Morphology G31D bħala sostituzzjoni tal-valutazzjoni tal-APSD b'metodu ta' impattazzjoni.

Għall-ewwel raġuni, is-CHMP ma kkunsidrax li jintwera b'mod adegwat li d-differenzi osservati fl-APSD huma attribwiti għall-ogħla kontenut nett tal-prodott ta' referenza u għalhekk l-aġġustament tal-piż tal-mili mhuwiex iġġustifikat. Barra minn hekk, is-CHMP ikkonferma l-pożizzjoni inizjali tiegħu li l-

introduzzjoni ta' mili żejjed għandha tiġi ġġustifikata b'mod ċar matul l-iżvilupp farmaċewtiku u ma tistax tkun mezz biex tittaffa kwistjoni ta' kwalità *a posteriori*.

Fir-rigward tal-istudju ta' orjentazzjoni dwar il-ħażna, is-CHMP ikkunsidra li d-*data* pprovduta ma tappoġġjax ir-raġuni li mili nett oghla għall-prodott ta' referenza jammonta għad-differenzi osservati fil-valutazzjoni tal-APSD.

Għat-tielet raġuni ta' eżaminazzjoni mill-ġdid, is-CHMP innota li r-riżultati tal-APSD għall-iktar qawwa baxxa (0.25mg/2ml) huma konformi b' mod sodisfaċenti mar-rekwiżiti kollha kif stabbiliti fil-gwida dwar l-ekwivalenza tal-OIP, madankollu ġie konkluz li minbarra l-proporzjonalità tad-doża tat-tliet qawwiet tad-dożaġġ, għandha tintwera mġiba komparabbli tal-APSD bejn il-qawwiet individwali tal-prodott ta' referenza u tat-test.

Fl-aħħar nett, għar-raba' raġuni, is-CHMP innota li r-riżultati tal-PSD rigward is-sospensjoni fl-ampulli jistgħu jiġu kkunsidrati simili, iżda ma qabilx li r-riżultati tal-PSD wara n-nebulizzazzjoni miksuba permezz tat-teknoloġija Malvern Morphology G3SE-ID jistgħu jissostitwixxu l-valutazzjoni tal-APSD b'impattur u għalhekk il-valutazzjoni tal-PSD wara n-nebulizzazzjoni permezz tat-teknoloġija Malvern Morphology G3SE-ID ma tistax titqies bħala sostituzzjoni għall-valutazzjoni tal-APSD b'metodu ta' impattazzjoni.

Bħala konkluzjoni, ir-raġunijiet għad-differenzi osservati fl-APSD għadhom incerti u minn perspettiva ta' kwalità, ma ġewx sodisfatti r-rekwiżiti kollha skont il-gwida dwar l-ekwivalenza tal-OIP. F'din il-proċedura ta' eżaminazzjoni mill-ġdid, l-applikant ma pprovdha l-ebda argument jew spjegazzjoni ġdida biex jiġu ġġustifikati d-differenzi rreġistrati. Fin-nuqqas ta' turija ta' ekwivalenza terapewtika bbażata fuq ir-rekwiżiti kollha tal-gwida dwar l-ekwivalenza tal-OIP, is-CHMP jikkonferma l-konkluzjoni inizjali tiegħu li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali Budesonide SUN mhux favorevoli.

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra r-referenza skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE;
- Il-Kumitat ikkunsidra t-totalità tad-*data* sottomessa mill-applikant fir-rigward tal-oġġezzjonijiet imqajma bħala riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika, b'mod partikolari d-*data* pprovduta b'appoġġ għat-turija tas-similarità bejn il-proprjetajiet fiżjokimiċi u l-karatteristiċi tal-kwalità tal-prodott mediċinali ta' referenza u dawk tal-prodott mediċinali tat-test;
- Il-Kumitat innota li r-riżultati tat-tqabbil tad-distribuzzjoni tad-daqs ta' partikoli ajrudinamiċi (APSD), li huwa attribut kritiku tal-kwalità għall-prestazzjoni ajrudinamika tal-partikoli, waqa' barra mill-firxa massima permessa ddefinita minn qabel ta' varjabbiltà ta' +/- 15 % għal xi stadji raggruppati, għalhekk ir-riżultati tal-APSD ma kinux jissodisfaw ir-rekwiżiti tal-gwida dwar l-ekwivalenza tal-OIP (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1.), u għalhekk il-Kumitat kien tal-fehma li l-ekwivalenza tal-prestazzjoni ajrudinamika ta' Budesonide Sun imqabbla ma' dik tal-prodott mediċinali ta' referenza ma ġietx ippruvata;
- Il-Kumitat ikkunsidra t-twegiba tal-Grupp ta' Hidma dwar il-Kwalità;
- Il-Kumitat ikkunsidra r-raġunijiet għall-eżaminazzjoni mill-ġdid ipprezentati mill-applikant u l-valutazzjoni sussegwenti mill-(Ko-)Rapporteurs
- Meta jitqiesu flimkien, il-Kumitat kien tal-fehma li d-*data* disponibbli ma kinitx biżżejjed biex turi l-ekwivalenza bejn il-prodott ta' referenza u dak tat-test u li ma setgħux jiġu esklużi differenzi klinikament rilevanti;

Konsegwentament, il-Kumitat ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Budesonide SUN u ismijiet assoċjati mhuwiex favorevoli.

Ghaldaqstant, il-Kumitat jirrakkomanda r-rifjut tal-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Budesonide SUN u ismijiet assoċjati fl-Istati Membri ta' referenza u kkonċernati.