

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

De aanvrager Sun Pharmaceuticals heeft overeenkomstig artikel 10, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG een aanvraag ingediend in het kader van de gedecentraliseerde procedure voor Budesonide SUN 250 microgram/2 ml vernevelsuspensie, Budesonide SUN 500 microgram/2 ml vernevelsuspensie, Budesonide SUN 1000 microgram/2 ml vernevelsuspensie en verwante namen (NL/H/4194/001-003/DC). Het referentiegeneesmiddel voor deze aanvraag is Pulmicort Respules (250 microgram/2 ml, 500 microgram/2 ml, 1000 microgram/2 ml), dat is geregistreerd door AstraZeneca. Budesonide-vernevelsuspensie, een glucocorticosteroid met een sterke lokale ontstekingsremmende werking, is een inhalatiegeneesmiddel bestaande uit een vernevelsuspensie die de werkzame stof in onoplosbare vorm bevat.

De aanvrager heeft de aanvraag ingediend voor de volgende indicaties:

- volwassenen en kinderen, met name kinderen van 4 jaar en ouder, met astma bronchiale, die behandeld moeten worden met corticosteroiden en voor wie andere lokale toedieningsvormen onbevredigend of ongeschikt zijn;
- kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 4 jaar met terugkerende of aanhoudende klachten in verband met hoest en/of piepende ademhaling, bij wie een diagnose van astma wordt vermoed;
- zeer ernstige pseudokroep (laryngitis subglottica) waarbij ziekenhuisopname geïndiceerd is.

De redenen van de verwijzingsprocedure waren meningsverschillen over de vraag welke in-vitrogegevens als cruciaal worden beschouwd voor de beoordeling van de equivalentie van het referentiemiddel en het onderzoeksmiddel voor deze aanvraag.

In paragraaf 4.3 van het richtsnoer van het CHMP inzake de vereisten voor klinische documentatie voor oraal geïnhaleerde producten (*Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP)*, CPMP/EWP/4151/00 Rev.1), hierna aangeduid als 'OIP-equivalentierichtsnoer', wordt vermeld dat "voor suspensies voor verneveling therapeutische equivalentie moet worden aangetoond door middel van in-vivo-onderzoek, tenzij het gebruik van andere soorten onderzoeken om equivalentie aan te tonen wordt onderbouwd", en in paragraaf 5.2 staat dat voor verkorte aanvragen therapeutische equivalentie aan een referentiegeneesmiddel moet worden onderbouwd. In sommige gevallen kan het gebruik van uitsluitend vergelijkende in-vitrogegevens die werden verkregen door middel van een aanvaarde methode (bijvoorbeeld multifase-impactor/impinger), aanvaardbaar geacht worden indien het middel aan alle volgende criteria voldoet (ten opzichte van het referentiemiddel)".

De criteria ter onderbouwing van de equivalentie zijn: werkzame stof, identieke toedieningsvorm, werkzame stof in vaste toestand, kwalitatieve en/of kwantitatieve verschillen in hulpstoffen mogen niet van invloed zijn op de werking van het middel en mogen niet leiden tot een gewijzigd veiligheidsprofiel, de toegediende streefdosis moet vergelijkbaar zijn (binnen +/- 15%) en vergelijkingen van de aerodynamische deeltjesgrootteverdeling ('aerodynamic particle size distribution' - APSD) van de test-/referentieratio (T/R) moeten binnen +/- 15% (BI 90%) liggen, bij ten minste 4 fasegroepen. De onderbouwing moet worden gebaseerd op de verwachte afzettingsplaatsen in de longen.

Op basis van het OIP-equivalentierichtsnoer heeft de aanvrager geen klinische onderzoeken uitgevoerd ter ondersteuning van de aanvraag en in plaats daarvan de resultaten van in-vitro-tests overgelegd.

Aan alle eisen van het richtsnoer werd voldaan, uitgezonderd de eis met betrekking tot de aerodynamische eigenschappen van het onderzoeksmiddel ten opzichte van het referentiegeneesmiddel, uitgevoerd per impactorfase of onderbouwde fasegroep. Alle sterkten werden

getest en er werden verschillen waargenomen voor enkele gegroepeerde fases van de APSD-vergelijking, aangezien de 90%-betrouwbaarheidsintervallen van de T/R-ratio buiten het vooraf gedefinieerde maximaal toegestane variabiliteitsbereik van +/- 15% (85, 117,65) vielen.

Ter onderbouwing van het waargenomen verschil overlegde de aanvrager een uitgebreide karakterisering van het onderzoeksmiddel en het referentiemiddel. Alle in-vitrotests die met het onderzoeksmiddel en het referentiemiddel als suspensie voor verneveling vóór verneveling werden uitgevoerd, toonden aan dat de vernevelsuspensies overeenkomende chemische en fysische kenmerken hebben, zoals dezelfde kritieke kwaliteitskenmerken ('critical quality attributes' - CQA) die van invloed kunnen zijn op de oplosbaarheid en absorptie van de werkzame stof in de longen (waaronder dichtheid, viscositeit, oppervlaktespanning, resuspensiesnelheid, bezinkingssnelheid, pH, osmolaliteit en deeltjesgrootteverdeling ['particle size distribution' - PSD] van de gesuspendeerde deeltjes).

Twee betrokken lidstaten ('concerned member states' - CMS), te weten het Verenigd Koninkrijk en Italië, waren van oordeel dat de therapeutische equivalentie van de producten om de volgende redenen niet is aangetoond:

- In verband met de PSD in de suspensie voor verneveling vóór verneveling werd geoordeeld dat de voor de gebruikte methode (Morphologi G31D) verstrekte gegevens en informatie niet toereikend zijn om equivalentie van het onderzoeksmiddel en het referentiemiddel aan te tonen.
- De APSD-vergelijking tussen het onderzoeksmiddel en het referentiemiddel, die wordt beschouwd als een CQA, viel buiten het vooraf gedefinieerde variabiliteitsbereik van 85,00-117,65%. Derhalve wordt niet voldaan aan de criteria van het OIP-equivalentierichtsnoer en is de equivalentie dus niet aangetoond.
- Bovendien werd geoordeeld dat de ingediende onderbouwing voor de waargenomen verschillen voor de APSD-resultaten niet aanvaardbaar zijn en dat de verstrekte argumenten en gegevens aanleiding kunnen zijn voor verdere bezorgdheid over de kwaliteit van het onderzoeksmiddel.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP

Budesonide Sun is een geneesmiddel dat bedoeld is voor toediening in de longen en bestaat uit een vernevelsuspensie die de enige werkzame stof in onoplosbare vorm bevat.

Op grond van de overgelegde gegevens was het CHMP van mening dat afdoende was aangetoond dat de vernevelsuspensies van het onderzoeksmiddel en het referentiemiddel vergelijkbare chemische en fysische kenmerken hebben, zoals dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling, dezelfde polymorfe vorm van de werkzame stof, dezelfde CQA's die van invloed kunnen zijn op de oplosbaarheid en absorptie van de werkzame stof in de longen, waaronder dichtheid, viscositeit, oppervlaktespanning, resuspensiesnelheid, bezinkingssnelheid, pH, osmolaliteit, deeltjesgrootteverdeling van de suspensie vóór verneveling, met en zonder agglomeraten, en deeltjesvorm.

Het CHMP was van mening dat de equivalentie tussen het onderzoeksmiddel en het referentiemiddel wat betreft PSD is aangetoond, aangezien de aanvrager de geschiktheid van de Malvern Morphologi G3SE-ID heeft aangetoond, de bereiding van de steekproef duidelijk is beschreven en de methode op passende wijze is gevalideerd.

Sommige resultaten van de vergelijkende beoordeling in termen van APSD, het CQA waarmee de aerodynamische eigenschappen van een geneesmiddel, gemeten met behulp van een gevalideerde impactiemethode, beter kunnen worden voorspeld dan met enige andere parameter, ondersteunden de equivalentie tussen het onderzoeksmiddel en het referentiemiddel echter niet. De ondergrens van het

90% BI van de gemiddelde T/R-ratio viel bij sommige gegroepeerde fases buiten het aanvaardbare variabiliteitsbereik van +/- 15% (85-117,65) en is voor bijna alle gegroepeerde fases lager dan 1. Aangezien alleen aan de ondergrens van het BI tekortkomingen optreden, kan een systematische afwijking worden vastgesteld, met als gevolg dat tijdens de verneveling van het onderzoeksmiddel een lagere fractie van de werkzame stof beschikbaar is.

Aangezien kan worden waargenomen dat de hoeveelheid werkzame stof die in de ampullen achterblijft, bij het onderzoeksmiddel groter is dan bij het referentiemiddel, is men van oordeel dat de hoeveelheid werkzame stof die na overheveling van de inhoud (van de flacon naar de vernevelaar) op het oppervlak van de ampullen achterblijft, mogelijk van invloed is op de hoeveelheid werkzame stof die wordt verneveld. De aanvrager voerde aan dat de waargenomen verschillen in APSD kunnen worden toegeschreven aan het feit dat de toegediende dosis van de monsters van het onderzoeksmiddel lager is dan de toegediende dosis van de monsters van het referentiemiddel. Dit kan echter niet worden bevestigd aangezien er geen bewijs is overgelegd ter ondersteuning van deze hypothese.

In het kader van deze procedure werd de QWP geraadpleegd. De QWP concludeerde dat APSD met behulp van een cascade-impactor een geschikte methode is om de vergelijkbaarheid van de vernevelde suspensie aan te tonen. Hoewel erkend werd dat de methode te onderscheidend kan zijn en mogelijk verschillen zou kunnen detecteren die niet altijd klinisch relevant zijn, benadrukte de QWP ook dat het verhoogde foutenpercentage *a priori* had moeten worden aangepakt (bijvoorbeeld door de kracht van de hypothesen te vergroten) en dat systematische afwijkingen in de groepen werkzame stof, sterkte van het geneesmiddel en deeltjesgrootte in geen geval aanvaardbaar zouden moeten zijn. Wat de waargenomen verschillen in APSD betreft is het effect van twee potentiële factoren (d.w.z. de variabiliteit van de methode en de in de flacon achtergebleven suspensie) die verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor de waargenomen afwijking, niet grondig onderzocht en besproken door de aanvrager. Deze aanbeveling werd door het CHMP goedgekeurd.

De aanvrager heeft als corrigerende maatregel voor de vastgestelde kwaliteitsproblemen voorgesteld de ampul van het onderzoeksmiddel overmatig met vernevelsuspensie te vullen. Het overmatig vullen van ampullen moet tijdens de farmaceutische ontwikkeling echter duidelijk onderbouwd worden en mag geen manier zijn om een kwaliteitsprobleem *a posteriori* te beperken. Daarom wordt deze benadering in het kader van deze verwijzingsprocedure door het CHMP niet aanvaardbaar geacht. Bij gebrek aan ondersteunende gegevens die zijn gegenereerd met het overmatige gevulde product kan bovendien niet worden geconcludeerd dat er bij het overmatig vullen van ampullen inderdaad sprake zou zijn van vergelijkbare toegediende doses uit de ampullen en dat er vervolgens geen structurele trend van APSD van de T/R-ratio <1 optreedt.

Over het geheel genomen was het CHMP van mening dat de therapeutische equivalentie tussen het referentiemiddel en het onderzoeksmiddel niet is aangetoond. Er is met name niet bewezen dat de aerodynamische eigenschappen van Budesonide Sun overeenkomen met die van het referentiegeneesmiddel en derhalve kan niet worden uitgesloten dat dit niet tot klinisch relevante verschillen zou leiden. Het CHMP concludeerde daarom dat de baten-risicoverhouding van Budesonide SUN niet gunstig is.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP na heronderzoek

Nadat de aanvrager na afronding van de verwijzingsprocedure van het CHMP krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG een negatief advies had ontvangen, heeft hij op grond van de volgende redenen om een heronderzoek verzocht:

ten eerste, de onderbouwing van de waargenomen verschillen in de APSD-beoordeling op grond van de grotere netto-inhoud van het referentiemiddel en de daaruit voortvloeiende onderbouwing van de

aanpassing van het vulvolume; ten tweede wordt de aangevoerde onderbouwing voor de waargenomen verschillen in de APSD-resultaten ondersteund door de oriënterende onderzoeken naar de toegediende doses; ten derde, de aanvaardbaarheid van de middelste en hoogste doseringssterkte op basis van dosisproportionaliteit met de laagste doseringssterkte, waarvoor aanvaardbaar vergelijkbaar APSD-gedrag ten opzichte van het referentiemiddel is aangetoond; ten vierde, de geschiktheid van de bepaling van een vergelijkbare PSD in de suspensie voor verneveling vóór en na verneveling met behulp van de Morphologi G31D-methode als substituut voor APSD-beoordeling door middel van de impactiemethode.

Wat de eerste reden betreft: het CHMP was van oordeel dat niet afdoende was aangetoond dat de waargenomen verschillen in APSD kunnen worden toegeschreven aan de grootste netto-inhoud van het referentiemiddel, en dat de aanpassing van het vulgewicht daarom niet gerechtvaardigd is. Daarnaast bevestigde het CHMP zijn oorspronkelijke standpunt dat het overmatig vullen van ampullen tijdens de farmaceutische ontwikkeling duidelijk moet worden onderbouwd en geen manier mag zijn om een kwaliteitsprobleem *a posteriori* te beperken.

Wat het onderzoek naar de opslagoriëntatie betreft: het CHMP was van oordeel dat de rationale dat een grotere netto-inhoud voor het referentiemiddel een verklaring is voor de in de APSD-beoordeling waargenomen verschillen, niet door de ingediende gegevens wordt ondersteund.

Wat de derde reden voor heronderzoek betreft, merkte het CHMP op dat de APSD-resultaten voor de laagste sterkte (0,25 mg/2ml) in voldoende mate voldoen aan alle eisen die zijn vastgelegd in het OIP-equivalentierichtsnoer. Er werd echter geconcludeerd dat, afgezien van de dosisproportionaliteit voor alle drie de doseringssterkten, een vergelijkbaar APSD-gedrag van de afzonderlijke sterkten van het referentiemiddel moet worden aangetoond ten opzichte van het onderzoeksmiddel.

Wat de vierde reden betreft, merkte het CHMP tot slot op dat de PSD-resultaten met betrekking tot de suspensie in de ampullen als vergelijkbaar kunnen worden beschouwd, maar het CHMP was het er niet mee eens dat de PSD-resultaten na verneveling die werden verkregen met behulp van de Malvern Morphologi G3SE-ID-technologie, de APSD-beoordeling door middel van een impactor kunnen vervangen en dat daarom de PSD-beoordeling na verneveling met behulp van Malvern Morphologi G3SE-ID-technologie niet kan worden beschouwd als substituut voor APSD-beoordeling door middel van de impactiemethode.

Concluderend kan worden gesteld dat de redenen voor de waargenomen verschillen in APSD onzeker blijven en dat vanuit kwaliteitsoogpunt niet aan alle eisen van het OIP-equivalentierichtsnoer is voldaan. Tijdens deze heronderzoeksprocedure overlegde de aanvrager geen nieuwe argumentatie of verklaring ter onderbouwing van de geregistreerde verschillen. Aangezien er op basis de eisen van het OIP-equivalentierichtsnoer geen therapeutische equivalentie is aangetoond, bevestigt het CHMP zijn oorspronkelijke conclusie dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel Budesonide SUN niet gunstig is.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- het Comité heeft de verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG beoordeeld;
- Het Comité heeft het geheel aan door de aanvrager ingediende gegevens beoordeeld in het kader van de aangevoerde bezwaren die erop wijzen dat het middel een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid is, met name de gegevens die werden verstrekt ter ondersteuning van het bewijs van de vergelijkbaarheid van de fysisch-chemische eigenschappen en de kwaliteitskenmerken van het referentiegeneesmiddel met die van het onderzoeksgeneesmiddel;

- het Comité merkte op dat de resultaten van de vergelijking van de aerodynamische deeltjesgrootteverdeling (APSD), een kritiek kwaliteitskenmerk voor de aerodynamische eigenschappen van de deeltjes, voor sommige gegroepeerde fases buiten het vooraf gedefinieerde maximale toegestane bereik van +/- 15% vielen en dat de APSD-resultaten daarom niet voldeden aan de eisen van het OIP-equivalentierichtsnoer (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1.); het Comité was daarom van mening dat de equivalentie van de aerodynamische eigenschappen van Budesonide Sun en die van het referentiegeneesmiddel niet is aangetoond;
- het Comité heeft het antwoord van de werkgroep Kwaliteit beoordeeld;
- het Comité heeft de door de aanvrager ingediende redenen voor heronderzoek en de daaropvolgende beoordeling door de (co-)rapporteurs in aanmerking genomen;
- alles bij elkaar genomen was het Comité van mening dat de beschikbare gegevens niet voldoende waren om equivalentie tussen het referentiemiddel en het onderzoeksgeneesmiddel aan te tonen en dat klinisch relevante verschillen niet konden worden uitgesloten;

is het Comité derhalve van mening dat de baten-risicoverhouding van Budesonide SUN en verwante namen niet gunstig is.

Het Comité adviseert daarom om de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van Budesonide SUN en verwante namen in de referentielidstaat en de betrokken lidstaten te weigeren.