

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Solicitantul Sun Pharmaceuticals a depus o cerere în conformitate cu Articolul 10(3) din Directiva 2001/83/CE în temeiul procedurii descentralizate pentru Budesonide SUN 250 micrograme/2 ml suspensie pentru nebulizator, Budesonide SUN 500 micrograme/2 ml suspensie pentru nebulizator, Budesonide SUN 1 000 micrograme/2 ml suspensie pentru nebulizator și denumiri asociate (NL/H/4194/001-003/DC). Medicamentul de referință pentru această cerere este Pulmicort Respules (250 micrograme/2 ml, 500 micrograme/2 ml, 1 000 micrograme/2 ml), înregistrat de AstraZeneca. Budesonide suspensie pentru nebulizator, care este un glucocorticosteroid cu o acțiune antiinflamatorie locală ridicată, este un medicament de inhalat care constă dintr-o suspensie pentru nebulizator care conține substanța activă în formă insolubilă.

Solicitantul a depus o cerere pentru următoarele indicații:

- adulți și copii, în special copii cu vârsta de 4 ani și peste, cu astm bronșic, care trebuie tratați cu corticosteroizi și pentru care alte forme de dozare locale sunt nesatisfăcătoare sau neadecvate;
- copii cu vârsta între 6 luni și 4 ani cu acuze recurente sau persistente de tuse și/sau respirație șuierătoare (wheezing), la care se suspectează un diagnostic de astm;
- laringită subglotică (Laryngitis subglottica) foarte gravă, pentru care este indicată spitalizarea.

Motivele procedurii de sesizare au fost dezacordurile cu privire la ce date *in vitro* sunt considerate esențiale pentru evaluarea echivalenței medicamentului de referință cu medicamentul de test pentru această cerere.

Ghidul cerințelor pentru documentația clinică pentru produse inhalatorii orale (OIP) (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1), denumit în cele ce urmează „Ghidul echivalenței OIP”, specifică la pct. 4.3 că: „Pentru suspensiile pentru nebulizare, echivalența terapeutică trebuie demonstrată prin studii in vivo, cu excepția cazului când se oferă o justificare pentru utilizarea altor tipuri de studii pentru a demonstra echivalența.” și la pct. 5.2 că „Pentru cererile prescurtate, echivalența terapeutică cu un medicament de referință trebuie să fie fundamentată. În unele cazuri, utilizarea exclusiv a datelor comparative in vitro, obținute cu o metodă acceptată (de ex. impactor/impinger multietapizat) poate fi considerată acceptabilă dacă produsul satisface toate criteriile următoare (comparativ cu medicamentul de referință)”.

Criteriile pentru fundamentarea echivalenței includ: substanța activă, forma de dozare identică, substanța activă în stare solidă, diferențele calitative și/sau cantitative în ceea ce privește excipienții nu trebuie să influențeze performanța acestui produs și nu trebuie să-i modifice profilul de siguranță, doza țintă administrată similară trebuie să fie similară (cu o marjă +/- 15 %), iar comparațiile raportului test/referință (T/R) privind distribuția granulometrică aerodinamică în funcție de mărime (APSD) trebuie să fie în intervalul +/- 15 % (ÎÎ 90 %), cu cel puțin 4 grupuri de etape. Justificarea trebuie să se bazeze pe locurile de depunere la nivel pulmonar preconizate.

Pe baza ghidului de echivalență privind OIP, solicitantul nu a efectuat niciun studiu clinic pentru a susține aplicația, în schimb a oferit rezultatele testelor *in vitro*.

Toate cerințele ghidului au fost îndeplinite, cu excepția cerinței privind performanța aerodinamică a medicamentului de test comparativ cu medicamentul de referință, efectuată în funcție de etapa impactorului sau de grup de etape justificat. Au fost testate toate concentrațiile și au fost observate diferențe pentru unele etape grupate ale comparației APSD, deoarece intervalele de încredere de 90% ale raportului T/R au fost în afara intervalului de variabilitate maxim permis predefinit de +/- 15 % (85, 117,65).

Pentru a justifica diferența observată, solicitantul a furnizat o caracterizare cuprinzătoare a medicamentului de test și a celui de referință. Toate testele *in vitro* efectuate cu medicamentul de test și cel de referință ca suspensie pentru nebulizare înainte de nebulizare au demonstrat că suspensiile de nebulizare au caracteristici chimice și fizice echivalente, precum aceleași atribute de calitate esențiale (CQA) care ar putea avea un impact asupra dizolvării și absorbției substanței active în plămâni [inclusiv densitate, vâscozitate, tensiune superficială, capacitate de resuspensionare, viteză de sedimentare, pH, osmolalitate și distribuția granulometrică (PSD) pentru particulele în suspensie].

Statele membre interesate, în mod special Regatul Unit și Italia, au considerat că echivalența terapeutică a produsului nu a fost demonstrată din următoarele motive:

- În ceea ce privește PSD în suspensia pentru nebulizare înainte de nebulizare, s-a considerat că datele și informațiile furnizate pentru metoda utilizată (morfologie G31D) nu sunt adecvate pentru a demonstra echivalența dintre medicamentul de test și medicamentul de referință;
- Comparația APSD dintre medicamentul de test și medicamentul de referință, care este considerată ca CQA, a fost în afara intervalelor maxime de variabilitate predefinită acceptată de 85,00–117,65% și, prin urmare, criteriile ghidului de echivalență privind OIP nu sunt îndeplinite, echivalența nefiind astfel demonstrată;
- Suplimentar, s-a considerat că justificările furnizate pentru diferențele observate pentru rezultatele APSD nu sunt acceptabile și că argumentele și datele furnizate pot da naștere unor motive de îngrijorare suplimentare cu privire la calitatea produsului de test.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP

Budesonide Sun este un medicament prevăzut pentru administrare la nivelul plămânilor și constă dintr-o suspensie pentru nebulizator care conține substanța activă sub formă insolubilă.

Pe baza datelor depuse, CHMP a fost de părere că s-a demonstrat în mod adecvat faptul că suspensiile pentru nebulizare ale medicamentului de test și medicamentului de referință au caracteristici chimice și fizice echivalente, precum compoziția calitativă și cantitativă, aceeași formă polymorfă a substanței active, aceleași atribute de calitate esențiale (CQA) care ar putea avea un impact asupra dizolvării și absorbției substanței active în plămâni, inclusiv densitate, vâscozitate, tensiune superficială, capacitate de resuspensionare, viteză de sedimentare, pH, osmolalitate, distribuție granulometrică în suspensie înainte de nebulizare, cu sau fără aglomerări și forma particulelor.

CHMP a fost de părere că echivalența dintre medicamentul de test și momentul de referință în ceea ce privește PSD a fost demonstrată, deoarece solicitantul a demonstrat adecvarea Malvern Morphology G3SE-ID, preparatul de probă a fost descris în mod clar, iar metoda a fost validată corespunzător.

Cu toate acestea, unele rezultate ale evaluării comparative în ceea ce privește APSD, care reprezintă CQA, care, mai mult decât orice alți parametri, permite estimarea performanței aerodinamice a unui produs, măsurată prin metoda validată a impactării, nu au reușit să susțină echivalența dintre medicamentul de test și medicamentul de referință. Latura inferioară a IÎ de 90% a raportului T/R mediu a fost observată în afara intervalului de variabilitate acceptabil de +/- 15 % (85-117,65) pentru unele etape grupate și este sub 1 pentru aproape toate etapele grupate. Deoarece neconformitățile se află numai pe latura inferioară a IÎ, se poate identifica o abatere sistematică, determinând o fracțiune mai mică de substanță activă disponibilă în timpul nebulizării pentru medicamentul de test.

După cum se poate observa, cantitatea de substanță activă păstrată în fiole este mai mare pentru medicamentul de test decât pentru medicamentul de referință; prin urmare, cantitatea păstrată pe suprafața fiolelor după turnarea conținutului (din fiolă în nebulizator) se consideră că poate influența cantitatea de substanță activă nebulizată. Solicitantul a afirmat că diferențele observate în APSD se pot

datora faptului că doza administrată din probele de medicament de test este mai mică decât doza administrată din probele medicamentului de referință. Cu toate acestea, acest lucru nu poate fi confirmat, deoarece nu au fost depuse dovezi în sprijinul acestei ipoteze.

În contextul acestei proceduri, a fost consultat QWP. QWP a concluzionat că APSD prin impactorul în cascadă este o metodă adecvată pentru demonstrarea comparabilității suspensiei de aerosoli. În timp ce este recunoscut faptul că metoda poate avea efect discriminatoriu ridicat și poate detecta eventual diferențe care nu sunt întotdeauna de relevanță clinică; QWP a evidențiat, de asemenea, că rata de eroare crescută ar fi trebuit să fie abordată *a priori* (de exemplu, prin creșterea puterii ipotezelor) și că nu ar trebui să fie acceptabile abaterile sistematice datorate substanței active, concentrației produsului sau distribuției granulometrice. În ceea ce privește diferențele observate în APSD, solicitantul nu a investigat și discutat în detaliu impactul a doi factori potențiali (de exemplu, variabilitatea metodei și suspensia reziduală din fiolă) care ar putea fi responsabili pentru abaterea observată. Această poziție a fost acceptată de CHMP.

Solicitantul a propus introducerea unui excedent de suspensie pentru nebulizator în fiola medicamentului de test, ca măsură corectivă pentru problemele de calitate identificate. Cu toate acestea, introducerea unui excedent trebuie justificată în mod clar în timpul dezvoltării farmaceutice și nu poate reprezenta un mijloc de ameliorare *a posteriori* a unei probleme de calitate; prin urmare, această abordare nu este considerată acceptabilă de către CHMP în contextul acestei proceduri de sesizare. În plus, în absența datelor justificative generate cu produsul care conține excedentul, nu se poate concluziona că introducerea acestui excedent ar determina efectiv turnarea unor doze similare administrate din fiole și, în consecință, nicio tendință structurală a raportului T/R al APSD < 1.

În general, CHMP a fost de părere că echivalența terapeutică dintre medicamentul de referință și medicamentul de test nu a fost demonstrată. În mod special, nu a fost dovedit că performanța aerodinamică a Budesonide Sun este echivalentă cu cea a medicamentului de referință și, prin urmare, nu poate fi exclus faptul că acest lucru nu ar duce la diferențe relevante din punct de vedere clinic. În consecință, comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Budesonide SUN nu este favorabil.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP după reexaminare

În urma unui aviz negativ după finalizarea procedurii de sesizare a CHMP în conformitate cu articolul 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE, solicitantul a cerut o reexaminare, pe baza următoarelor motive:

În primul rând, justificarea pentru diferențele observate în evaluarea APSD pe baza conținutului net superior al medicamentului de referință și justificarea rezultată de a ajusta volumul de umplere; în al doilea rând, justificările furnizate pentru diferențele observate pentru rezultatele APSD sunt bine susținute de studiile de orientare privind doza administrată; în al treilea rând, acceptabilitatea concentrației de doză mijlocie și a celei maxime, pe baza proporționalității dozei cu concentrația minimă a dozei, pentru care a fost demonstrat comportamentul APSD comparativ acceptabil față de medicamentul de referință; în al patrulea rând, adecvarea determinării PSD similare în suspensia pentru nebulizare înainte și după nebulizare prin metoda Morphology G31D ca substitut al evaluării APSD prin metoda impactării.

Pentru primul motiv, CHMP nu a considerat că este demonstrat în mod adecvat faptul că diferențele observate în APSD sunt atribuite conținutului net maxim al medicamentului de referință și, de aceea, ajustarea greutateii de umplere nu este justificată. În plus, CHMP și-a confirmat poziția inițială conform căreia introducerea unui excedent trebuie justificată în mod clar în timpul dezvoltării farmaceutice și nu poate reprezenta un mijloc pentru ameliorarea *a posteriori* a unei probleme de calitate.

În ceea ce privește studiul de orientare pentru depozitare, CHMP a considerat că datele furnizate nu susțin raționamentul conform căruia o umplere netă mai mare pentru medicamentului de referință explică diferențele observate în evaluarea APSD.

Pentru al treilea motiv al reexaminării, CHMP a constatat că rezultatele APSD pentru concentrația cea mai scăzută (0,25 mg/2 ml) respectă în mod satisfăcător toate cerințele expuse în ghidul echivalenței OIP; totuși, s-a concluzionat că, în afara proporționalității dozei cu toate cele trei concentrații de doză, trebuie demonstrat un comportament comparabil al APSD între concentrațiile individuale ale medicamentului de referință și medicamentul de test.

În sfârșit, pentru al patrulea motiv, CHMP a constatat că rezultatele PSD cu privire la suspensia din fiole pot fi considerate similare, dar nu a fost de acord că rezultatele PSD după nebulizare obținute prin tehnologia Malvern Morphology G3SE-ID pot înlocui evaluarea APSD cu impactorul și, prin urmare, evaluarea PSD după nebulizare prin tehnologia Malvern Morphology G3SE-ID nu poate fi considerată un substitut al evaluării APSD prin metoda impactării.

În concluzie, motivele pentru diferențele observate în ceea ce privește APSD rămân nesigure și, din punct de vedere al calității, nu au fost îndeplinite toate cerințele *conform* ghidului echivalenței OIP. În această procedură de reexaminare, solicitantul nu a furnizat nicio argumentație sau explicație nouă pentru justificarea diferențelor înregistrate. În absența demonstrației echivalenței terapeutice care ține cont de toate cerințele ghidului echivalenței OIP, CHMP confirmă concluzia sa inițială conform căreia raportul beneficiu-risc al medicamentului Budesonide SUN nu este favorabil.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât

- comitetul a analizat sesizarea în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE;
- comitetul a luat în considerare totalitatea datelor depuse de solicitant în ceea ce privește obiecțiile ridicate ca risc potențial grav pentru sănătatea publică, în special datele furnizate în sprijinul demonstrației similarității între proprietățile fizicochimice și caracteristicile de calitate ale medicamentului de referință și cele ale medicamentului de test;
- comitetul a constatat că rezultatele comparației privind distribuția granulometrică aerodinamică (APSD), care este un atribut de calitate esențial pentru performanța aerodinamică a particulelor, au fost în afara intervalului de variabilitate maxim permis predefinit de +/- 15% pentru unele etape grupate și că rezultatele APSD nu au răspuns cerințelor ghidului echivalenței OIP (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1.); prin urmare, comitetul a fost de părere că echivalența performanței aerodinamice a Budesonide Sun cu cea a medicamentului de referință nu a fost dovedită;
- comitetul a luat în considerare răspunsul Grupului de lucru pe probleme de calitate;
- comitetul a luat în considerare motivele de reexaminare depuse de solicitant și evaluarea ulterioară a (co)raportorilor;
- Luată în ansamblu, comitetul a fost de părere că datele disponibile nu au fost suficiente pentru a demonstra echivalența dintre medicamentul de referință și medicamentul de test și că diferențele relevante din punct de vedere clinic nu au putut fi excluse.

În consecință, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Budesonide SUN și denumirile asociate nu este favorabil.

Prin urmare, comitetul recomandă refuzul acordării autorizației de punere pe piață pentru Budesonide SUN și denumirile asociate în statul membru de referință și în statele membre interesate.