

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Žiadateľ, spoločnosť Sun Pharmaceuticals, predložil žiadosť v súlade s článkom 10 ods. 3 smernice 2001/83/ES v rámci decentralizovaného postupu pre liek Budesonide SUN 250 mikrogramov/2 ml suspenzie pre rozprašovač, liek Budesonide SUN 500 mikrogramov/2 ml suspenzie pre rozprašovač, liek Budesonide SUN 1 000 mikrogramov/2 ml suspenzie pre rozprašovač a súvisiace názvy (NL/H/4194/001-003/DC). Referenčným liekom pre túto žiadosť bol liek Pulmicort Respules (250 mikrogramov/2 ml, 500 mikrogramov/2 ml, 1 000 mikrogramov/2 ml) registrovaný spoločnosťou AstraZeneca. Suspenzia pre rozprašovač s budezonidom, čo je glukokortikosteroid s vysokým lokálnym protizápalovým účinkom, je inhalačný liek pozostávajúci zo suspenzie pre rozprašovač, ktorá obsahuje liečivo v nerozpustnej forme.

Žiadateľ podal žiadosť pre tieto indikácie:

- dospelí a deti, konkrétne deti vo veku od 4 rokov, s bronchiálnou astmou, ktorí majú byť liečení kortikosteroidmi a pre ktorých iné lokálne liekové formy nie sú prijateľné alebo sú nevhodné,
- deti vo veku od 6 mesiacov do 4 rokov s opakujúcimi sa alebo trvalými ťažkosťami, pokiaľ ide o kašeľ alebo dýchavičnosť, u ktorých je podozrenie na diagnózu astmy,
- veľmi vážny pseudokrup (subglotická laryngitída), pri ktorom je indikovaná hospitalizácia.

Dôvodmi na postúpenie veci boli spory o tom, ktoré *in vitro* údaje sa považujú za kľúčové na posúdenie ekvivalencie referenčného lieku a testovaného lieku pre túto žiadosť.

V *Usmernení výboru CHMP k požiadavkám na klinickú dokumentáciu pre perorálne inhalované produkty (OIP)* (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1), ďalej len „Usmernenie k ekvivalencii OIP“, sa v časti 4.3 uvádza, že: „V prípade suspenzií na rozprašovanie sa má terapeutická ekvivalencia preukázať prostredníctvom štúdií *in vivo*, pokiaľ nie je predložené odôvodnenie týkajúce sa použitia iných typov štúdií na preukázanie ekvivalencie“ a v časti 5.2 sa uvádza, že „V prípade skrátených povolovacích konaní musí byť terapeutická ekvivalencia dokázaná referenčným liekom. V niektorých prípadoch sa použitie len komparatívnych *in vitro* údajov získaných pomocou schválenej metódy (napr. viacstupňovým impaktorom/impingerom) môže považovať za prijateľné, ak liek vyhovuje všetkým nasledujúcim kritériám (v porovnaní s referenčným liekom)“.

Medzi kritériá na dokázanie ekvivalencie patrí: liečivo, identická lieková forma, liečivo v tuhom skupenstve, kvalitatívne a/alebo kvantitatívne rozdiely v pomocných látkach neovplyvňujú účinok lieku a nemenia jeho bezpečnostný profil, cieľová dodaná dávka je podobná (v rámci +/-15 %) a porovnania aerodynamického granulometrického zloženia (APSD) pomeru testovaného a referenčného lieku (T/R) má byť v rámci +/-15 % (interval spoľahlivosti (CI) 90 %) pri najmenej 4 zoskupených úsekoch. Odôvodnenie má byť založené na očakávaných miestach ukladania v pľúcach.

Na základe usmernenia k ekvivalencii OIP žiadateľ nevykonal žiadne klinické štúdie na podporu žiadosti a miesto toho poskytol výsledky testov *in vitro*.

Všetky požiadavky usmernenia boli splnené okrem požiadavky na aerodynamiku testovaného lieku v porovnaní s referenčným liekom, ktoré bolo vykonané na jeden úsek impaktora alebo odôvodnené zoskupené úseky. Testované boli všetky sily a boli zistené rozdiely v prípade určitých zoskupených úsekoch pri porovnaní APSD, keďže interval spoľahlivosti 90 % pri pomere T/R zostal mimo vopred vymedzeného maximálneho povoleného rozsahu variability +/-15 % (85, 117,65).

Žiadateľ na odôvodnenie zisteného rozdielu predložil rozsiahly súhrn charakteristických vlastností testovaného a referenčného lieku. Všetky testy *in vitro* vykonané s testovaným a referenčným liekom ako suspenziou na rozprašovanie pred rozprašovaním preukázali, že suspenzie pre rozprašovač majú

rovnocenné chemické a fyzikálne charakteristické vlastnosti, ako sú kritické znaky kvality (CQA), ktoré môžu mať vplyv na rozpustnosť a absorpciu liečiva v pľúcach (vrátane hustoty, viskozity, povrchového napätia, resuspendácie, rýchlosti sedimentácie. pH, osmolality a granulometrického zloženia [PSD] rozptýlených častíc).

Dva dotknuté členské štáty (CMS), a to Spojené kráľovstvo a Taliansko, sa domnievali, že terapeutická ekvivalencia liekov nebola preukázaná z týchto dôvodov:

– Vzhľadom na PSD v suspenzii na rozprašovanie pred rozprašovaním sa dospelo k záveru, že údaje a informácie poskytnuté pre použitú metódu (Morphologi G31D) nie sú primerané na preukázanie ekvivalencie testovaného a referenčného lieku.

– Porovnanie APSD medzi testovaným a referenčným liekom, ktoré sa považuje za CQA, zostalo mimo vopred vymedzeného maximálneho povoleného rozsahu variability 85,00 – 117,65 %, a preto nie sú splnené kritériá usmernenia k ekvivalencii OIP, čím nebola preukázaná ekvivalencia.

– Ďalej sa dospelo k záveru, že odôvodnenia poskytnuté k zisteným rozdielom, ktoré sa týkajú výsledkov APSD, nie sú prijateľné a že predložené argumenty a údaje môžu vyvolať ďalšie obavy súvisiace s kvalitou testovaného lieku.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom CHMP

Liek Budesonide Sun je liek určený na podávanie do pľúc a pozostáva zo suspenzie pre rozprašovač, ktorá obsahuje liečivo v nerozpustnej forme.

Na základe predložených údajov dospel výbor CHMP k názoru, že bolo primerane preukázané, že suspenzie pre rozprašovač testovaných a referenčných liekov majú podobné chemické a fyzikálne charakteristické vlastnosti, ako je rovnaké kvalitatívne a kvantitatívne zloženie, rovnaká polymorfná forma liečiva, rovnaké CQA, ktoré môžu mať vplyv na rozpúšťanie a absorpciu liečiva v pľúcach vrátane hustoty, viskozity, povrchového napätia, resuspendácie, rýchlosti sedimentácie. pH, osmolality a granulometrického zloženia suspenzie pred rozprašovaním, a to s aglomerátmi a bez nich, a tvaru častíc.

Výbor CHMP dospel k názoru, že ekvivalencia medzi testovaným a referenčným liekom bola z hľadiska PSD preukázaná, keďže žiadateľ preukázal vhodnosť použitia technológie Morphologi G3SE-ID spoločnosti Malvern, príprava vzorky bola jasne opísaná a metóda bola primerane overená.

Niektoré výsledky porovnávacieho posúdenia z hľadiska APSD, čo je CQA, ktorý viac než akýkoľvek iný parameter umožňuje predvídať aerodynamiku lieku na základe merania prostredníctvom overenej metódy impakcie, však nedokázali podporiť ekvivalenciu medzi testovaným a referenčným liekom. Spodná hranica pre 90 % interval spoľahlivosti priemerného pomeru T/R sa nachádzala mimo prijateľného rozpätia variability +/-15 % (85 – 117,65) pre niektoré zoskupené úseky a nachádza sa pod 1 pre takmer všetky zoskupené úseky. Keďže sa nedostatky nachádzajú len na spodnej hranici intervalu spoľahlivosti, je možné identifikovať systematickú odchýlku, čo má za následok nižšiu frakciu liečiva dostupného počas rozprašovania testovaného lieku.

Je možné pozorovať, že množstvo liečiva, ktoré zostalo v ampulách, je väčšie pri testovanom lieku ako pri referenčnom lieku, a preto sa dospelo k záveru, že množstvo zostávajúce na povrchu ampúl po vyprázdnení obsahu (z liekovky do rozprašovača) môže mať vplyv na množstvo rozprašovaného liečiva. Žiadateľ argumentoval, že zaznamenané rozdiely v APSD možno pripísať skutočnosti, že dodaná dávka testovaných vzoriek je nižšia než dodaná dávka vzoriek referenčného lieku. Nie je to však možné potvrdiť, keďže nebol predložený dôkaz na podporu tejto hypotézy.

V kontexte tohto postupu bola vykonaná konzultácia s pracovnou skupinou pre kvalitu (QWP). Skupina QWP dospela k záveru, že APSD pomocou kaskádového impaktora je vhodná metóda na preukázanie porovnateľnosti aerosólovej suspenzie. Hoci sa potvrdilo, že táto metóda môže byť viac diskriminačná a mohla by potenciálne odhaliť rozdiely, ktoré nie sú vždy klinicky relevantné, skupina QWP tiež zdôraznila, že zvýšená miera chybovosti sa má riešiť *a priori* (napr. zdôraznením platnosti hypotézy) a v prípade liečiva, sily lieku alebo veľkosti častíc sa nemajú akceptovať žiadne systematické odchýlky. Vzhľadom na zaznamenané rozdiely v APSD žiadateľ v plnej miere nepreskúmal ani neprediskutoval vplyv dvoch potenciálnych faktorov (t. j. variabilitu metódy a zvyškovú suspenziu v liekovke), ktoré by mohli byť zodpovedné za zaznamenanú odchýlku. Výbor CHMP prijal toto stanovisko.

Žiadateľ navrhol použiť preplnenie suspenzie pre rozprašovač v ampulke testovaného lieku ako nápravné opatrenie pre zistené problémy s kvalitou. Zavedenie preplnenia má byť však počas farmaceutického vývoja jasne odôvodnené a nemôže znamenať zmiernenie *a posteriori* problému s kvalitou, preto výbor CHMP nepovažuje tento prístup v kontexte postúpenia veci za prijateľný. Navyše v dôsledku nedostatku podporných údajov získaných pri lieku obsahujúcom preplnenie nie je možné dospieť k záveru, že použitie tohto preplnenia by skutočne viedlo k podobným dodaným dávkam vyprázdneným z ampuliek a že by následne nevedlo k štruktúrálnej tendencii APSD s pomerom $T/R < 1$.

Výbor pre humánne lieky celkovo zastával názor, že nebola preukázaná ekvivalencia medzi referenčným liekom a testovaným liekom. Konkrétne nebolo preukázané, že aerodynamika lieku Budesonide Sun je rovnocenná s aerodynamikou referenčného lieku, a preto sa nedá vylúčiť, že by to nevedlo ku klinicky relevantným rozdielom. Výbor CHMP preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika lieku Budesonide SUN nie je priaznivý.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom CHMP po opätovnom preskúmaní

Žiadateľ po získaní negatívneho stanoviska po ukončení postúpenia veci výboru CHMP podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES požiadal o opätovné preskúmanie na základe týchto dôvodov:

Po prvé, odôvodnenie zistených rozdielov v posúdení APSD na základe vyššieho čistého obsahu referenčného lieku a vyplývajúce odôvodnenie úpravy objemu náplne; po druhé, odôvodnenia predložené pre zistené rozdiely vo výsledkoch APSD sú dostatočne podporované štúdiami o orientácii dodanej dávky; po tretie, prijateľnosť sily strednej a najvyššej dávky na základe proporcionality dávky k sile najnižšej dávky, pre ktorú bolo preukázané komparatívne správanie APSD vzhľadom k referenčnému lieku a po štvrté, vhodnosť určenia podobného PSD v suspenzii na rozprašovanie pred rozprašovaním a po ňom pomocou metódy Morphologi G31D ako náhrady za posúdenie APSD metódou impakcie.

V prípade prvého dôvodu výbor CHMP konštatoval, že nebolo primerane preukázané, že sa zistené rozdiely v APSD dajú pripísať najvyššiemu čistému obsahu referenčného lieku, a preto úprava hmotnosti náplne nie je odôvodnená. Výbor CHMP okrem toho potvrdil svoje prvotné stanovisko, že zavedenie preplnenia sa má jasne odôvodniť počas farmaceutického vývoja a nemôže znamenať zmiernenie *a posteriori* problému s kvalitou.

Vzhľadom na štúdiu o orientácii pri uchovávaní dospel výbor CHMP k záveru, že poskytnuté údaje nepodporujú odôvodnenie, že vyššia čistá náplň referenčného lieku zodpovedá za rozdiely zistené v posúdení APSD.

V prípade tretieho dôvodu na opätovné preskúmanie výbor CHMP konštatoval, že výsledky APSD pre najnižšiu silu (0,25 mg/2 ml) sa uspokojivo zhodujú so všetkými požiadavkami stanovenými v usmernení k ekvivalencii OPI, dospel však k záveru, že okrem proporcionality dávky všetkých troch

síl dávok sa má preukázať porovnateľné spávanie APSD medzi jednotlivými silami referenčného a testovaného lieku.

Nakoniec, pokiaľ ide o štvrtý dôvod, výbor CHMP konštatoval, že výsledky PSD týkajúce sa suspenzie v ampulkách sa môžu považovať za podobné, ale nesúhlasil s tým, že výsledky PSD po rozprašovaní získané pomocou technológie Morphologi G3SE-ID spoločnosti Malvern môžu nahradiť posúdenie APSD pomocou impaktora, a preto sa posúdenie PSD po rozprašovaní pomocou technológie Morphologi G3SE-ID spoločnosti Malvern nemôže považovať za náhradu posúdenia APSD metódou impakcie.

Na záver, dôvody zistených rozdielov v APSD nie sú jednoznačné a z hľadiska kvality neboli splnené všetky požiadavky *podľa* usmernenia k ekvivalencii OPI. V tomto postupe opätovného preskúmania žiadateľ nepredložil žiadne nové argumenty ani vysvetlenia na odôvodnenie zaznamenaných rozdielov. Z dôvodu nedostatočného preukázania terapeutickú ekvivalenciu na základe všetkých požiadaviek usmernenia k ekvivalencii OPI výbor CHMP potvrdzuje svoj prvotný záver, že pomer prínosu a rizika lieku Budesonide SUN nie je priaznivý.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Kedže

- výbor vzal na vedomie postúpenie veci podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES,
- výbor považoval celkové údaje, ktoré predložil žiadateľ v súvislosti so vznesenými námietkami, za potenciálne závažné ohrozenie verejného zdravia, a to konkrétne údaje predložené na podporu preukázania podobnosti medzi fyzikálno-chemickými vlastnosťami a kvalitatívnymi vlastnosťami referenčného lieku a testovaného lieku,
- výbor konštatoval, že výsledky porovnania granulometrického zloženia (APSD), čo je kritický znak kvality pre aerodynamiku častíc, zostali mimo vopred vymedzeného maximálneho povoleného rozpätia variability +/-15 % pre niektoré zoskupené úseky, a teda výsledky APSD nespĺnili požiadavky usmernenia k ekvivalencii OIP (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1.), a preto výbor prijal názor, že ekvivalencia aerodynamiky lieku Budesonide Sun v porovnaní s referenčným liekom nebola preukázaná,
- výbor vzal do úvahy odpoveď pracovnej skupiny pre kvalitu,
- výbor zohľadnil dôvody na opätovné preskúmanie, ktoré predložil žiadateľ, a následné posúdenie (pomocnými) spravodajcami,
- výbor celkovo zastával názor, že dostupné údaje neboli dostatočné na preukázanie ekvivalencie medzi referenčným a testovaným liekom, a že nie je možné vylúčiť klinicky relevantné rozdiely,

výbor preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika lieku Budesonide SUN a súvisiace názvy nie je priaznivý.

Výbor preto odporúča zamietnuť žiadosť o povolenie na uvedenie lieku Budesonide SUN a súvisiace názvy na trh v referenčných a v dotknutých členských štátoch.