

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Sökanden Sun Pharmaceuticals har lämnat in en ansökan enligt artikel 10.3 i direktiv 2001/83/EG inom ramen för det decentraliserade förfarandet för Budesonide SUN 250 mikrogram/2 ml suspension för nebulisator, Budesonide SUN 500 mikrogram/2 ml suspension för nebulisator, Budesonide SUN 1000 mikrogram/2 ml suspension för nebulisator och associerade namn (NL/H/4194/001-003/DC). Referensläkemedlet för denna ansökan är Pulmicort Respules (250 mikrogram/2 ml, 500 mikrogram/2 ml, 1000 mikrogram/2 ml) som har registrerats av AstraZeneca. Budesonide suspension för nebulisator, som är en glukokortikosteroid med hög lokal antiinflammatorisk effekt, är ett inhalationsläkemedel bestående av en suspension för nebulisator som innehåller den aktiva substansen i olöslig form.

Sökanden har ansökt om nedanstående indikationer:

- vuxna och barn, särskilt barn från 4 års ålder, med bronkialastma, som bör behandlas med kortikosteroider och hos vilka användning av andra lokala doseringsformer inte fungerar tillfredsställande eller är olämpligt,
- barn mellan 6 månader och 4 år med återkommande eller ständiga besvär av hosta och/eller väsande andning, där en astmadiagnos misstänks,
- mycket allvarlig falsk krupp (Laryngitis subglottica) där inläggning på sjukhus är indicerat.

Skälen till hänskjutningsförfarandet var skilda uppfattningar om vilka *in-vitro*-uppgifter som ska anses vara avgörande för att bedöma likvärdigheten mellan referens- och testprodukten för denna ansökan.

I CHMP Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1), nedan kallad "OIP-likvärdighetsvägledningen", anges följande i avsnitt 4.3: "För suspensioner för nebulisering bör terapeutisk likvärdighet bevisas genom *in-vivo*-studier, om inte motivering lämnas för användningen av andra typer av studier för att påvisa likvärdighet." och i avsnitt 5.2: "För förenklade ansökningar måste terapeutisk likvärdighet styrkas med ett referensläkemedel. I vissa fall kan enbart jämförande *in vitro*-uppgifter, erhållna genom en godtagen metod (t.ex. flerstegs-impaktor/impinger), anses vara godtagbara om produkten uppfyller alla följande kriterier (jämfört med referensprodukten)".

Kriterierna för att stödja likvärdighet är aktiv substans, identisk doseringsform, aktiv substans i fast tillstånd, kvalitativa och/eller kvantitativa skillnader i hjälpämnen ska inte påverka produktens prestanda och ska inte förändra dess säkerhetsprofil, liknande mållevererad dos ska vara liknande (inom +/- 15 procent) och jämförelserna av aerodynamisk partikelstorleksfördelning (APSD) avseende test/referenskvoten (T/R) ska ligga inom +/- 15 procent (90-procentigt KI), med minst 4 grupper av stadier. Motiveringen ska bygga på de förväntade platserna för deponering i lungorna.

På grundval av OIP-likvärdighetsvägledningen utförde inte sökanden några kliniska studier för att stödja ansökan och lämnade istället in resultaten av *in-vitro*-tester.

Samtliga krav från vägledningen uppfylldes, förutom kravet på testets aerodynamiska prestanda i jämförelse med referensprodukten utförd per impaktorstadium eller motiverad grupp av stadier. Alla styrkor testades och skillnader iaktogs för vissa grupper av stadier av APSD-jämförelsen då T/R-kvotens 90-procentiga konfidensintervall hamnade utanför det fördefinierade högsta tillåtna variationsintervallet på +/- 15 procent (85, 117,65).

För att motivera den iaktagna skillnaden lämnade sökanden in en omfattande beskrivning av testprodukten och referensprodukten. Alla *in-vitro*-tester med testprodukten och referensprodukten som suspension för nebulisering före nebuliseringen visade att suspensionerna för nebulisator har samma kemiska och fysiska kännetecken, till exempel samma avgörande kvalitetsattribut som skulle

kunna påverka den aktiva substansens upplösning och upptag i lungan (inräknat densitet, viskositet, ytspänning, förmåga till ny suspension, sänkningsreaktion, pH, osmolalitet samt partikelstorleksfördelning [PSD] av de suspenderade partiklarna).

Två berörda medlemsstater, dvs. Förenade kungariket och Italien, fann att terapeutisk likvärdighet mellan produkterna inte har påvisats av följande skäl:

- Vad gäller PSD i suspensionen för nebulisering före nebulisering ansågs det att de uppgifter och den information som lämnats för den använda metoden (Morphology G31D) inte är tillräckliga för att bevisa likvärdighet mellan testprodukten och referensprodukten.
- APSD-jämförelsen mellan test- och referensprodukt, som betraktas som ett kvalitetsattribut, hamnade utanför det fördefinierade högsta tillåtna variationsintervallet på 85,00-117,65 procent, vilket medför att OIP-likvärdighetsvägledningens kriterier inte uppfyllts, och likvärdighet därför inte påvisats.
- Vidare ansågs det att de lämnade motiveringarna för de iakttagna skillnaderna i APSD-resultaten inte är godtagbara och att de lämnade argumenten och uppgifterna kan väcka ytterligare farhågor över testproduktens kvalitet.

Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

Budesonide Sun är ett läkemedel som ska administreras i lungorna och består av en suspension för nebulisator som innehåller den enda aktiva substansen i olöslig form.

Efter genomgång av de inlämnade uppgifterna ansåg CHMP att det hade tillräckligt bevisats att testproduktens och referensproduktens suspensioner för nebulisator har samma kemiska och fysiska kännetecken. Exempel på detta är samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning, samma polymorfa form av den aktiva substansen, samma avgörande kvalitetsattribut som skulle kunna påverka den aktiva substansens upplösning och upptag i lungan, inräknat densitet, viskositet, ytspänning, förmåga till ny suspension, sänkningsreaktion, pH, osmolalitet och partikelstorleksfördelning av suspensionen före nebulisering, med och utan agglomerat och partikelform.

CHMP fann att likvärdighet har påvisats mellan testprodukten och referensprodukten vad gäller partikelstorleksfördelning, eftersom sökanden visade på lämpligheten av Malvern Morphology G3SE-ID. Provberedningen är tydligt beskriven och metoden har validerats tillräckligt.

Vissa resultat av den jämförande bedömningen vad gäller APSD, som är det avgörande kvalitetsattribut som mer än någon annan parameter gör det möjligt att förutse en produkts aerodynamiska prestanda, utifrån mätningar genom en validerad impakteringsmetod, kunde dock inte stödja likvärdigheten mellan test- och referensprodukten. Den lägre delen av det 90-procentiga KI av T/R-medelkvoten sågs utanför det godtagbara variationsintervallet på +/- 15 procent (85–117,65) för vissa grupper av stadier och är under 1 för nästan alla grupper av stadier. Eftersom misslyckandena bara förekommer i den lägre sidan av KI kan en systematisk avvikelse identifieras, vilket gör att en lägre fraktion av den aktiva substansen är tillgänglig under nebulisering för testprodukten.

Det kan ses att mängden aktiv substans som fortfarande finns kvar i ampullerna är större för testprodukten än för referensprodukten, varför det anses att den mängd som finns kvar på ampullernas yta efter att innehållet hållts ut (från injektionsflaskan till nebulisatorn) kan ha en inverkan på mängden nebuliserad aktiv substans. Sökanden har argumenterat att de iakttagna skillnaderna i APSD kan förklaras av att testprovernas levererade dos är lägre än den dos som referensproduktsproven levererar. Detta kan dock inte bekräftas eftersom bevisen till stöd för denna hypotes inte har lämnats in.

QWP (Quality Working Party, arbetsgruppen för kvalitetsfrågor) har rådfrågats i samband med detta förfarande. QWP fann att APSD genom kaskadimpaktor är en lämplig metod för att påvisa jämförbarhet av den aerosoliserade suspensionen. Samtidigt som det erkändes att metoden kan vara överdiskriminerande och potentiellt kan spåra skillnader som inte alltid är av klinisk relevans, betonade QWP även att den ökade felfrekvensen borde ha bemötts på förhand (t.ex. genom att öka hypotesernas effekt) och att inga systematiska avvikelser bör accepteras hos den aktiva substansen, produktstyrkan eller partikelstorleksgruppen. Vad gäller de iakttagna skillnaderna i APSD har sökanden inte fullständigt undersökt och diskuterat inverkan av två potentiella faktorer (dvs. metodvariation och suspension av rester i injektionsflaskan) som kan förklara den iakttagna avvikelserna. Denna hållning godkändes av CHMP.

Sökanden har föreslagit att en överfyllning av suspensionen för nebulisator i testproduktens ampull används som en korrigerande åtgärd för de fastställda kvalitetsproblemen. Införandet av en överfyllning ska dock tydligt motiveras under den farmaceutiska utvecklingen och ska inte vara ett medel för att minska ett kvalitetsproblem i efterhand. CHMP anser därför att denna metod inte kan godtas inom ramen för detta hänskjutningsförfarande. I frånvaro av understödande data som genererats med produkten som innehåller överfyllningen är det dessutom inte möjligt att dra slutsatsen att tillämpningen av en sådan överfyllning faktiskt skulle leda till att liknande doser levereras från ampullerna och därefter ingen strukturell trend av APSD T/R-kvot < 1.

Totalt sett fann CHMP att ingen terapeutisk likvärdighet har påvisats mellan referens- och testprodukten. Det har i synnerhet inte påvisats att den aerodynamiska effekten av Budesonide Sun är likvärdig med den av referensläkemedlet, och det kan därför inte uteslutas att detta inte skulle leda till kliniskt relevanta skillnader. CHMP fann därför att nytta-riskförhållandet för Budesonide SUN inte är gynnsamt.

Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering efter förnyad prövning

Sökanden mottog ett negativt yttrande efter avslutningen av CHMP:s hänskjutningsförfarande enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG och begärde en förnyad prövning av följande skäl:

För det första: motiveringen för att de iakttagna skillnaderna i bedömningen av APSD bygger på referensproduktens högre nettoinnehåll och den följande motiveringen om att justera fyllningsvolymen. För det andra: de lämnade motiveringarna för att de iakttagna skillnaderna för APSD-resultaten understöds väl av orienteringsstudierna av levererad dos. För det tredje: godtagbarheten av att den mellersta och högsta dosstyrkan bygger på dosproportionaliteten till den lägsta dosstyrkan, för vilken ett acceptabelt jämförande APSD-beteende har påvisats mot referensprodukten. För det fjärde: lämpligheten av att bestämma liknande PSD i suspensionen för nebulisering före nebuliseringen genom Morphology G31D-metoden som ersättning för APSD-bedömning genom impaktionsmetoden.

Vad gäller det första skälet fann inte CHMP det tillräckligt bevisat att de iakttagna skillnaderna i APSD kan hänföras till det högsta nettoinnehållet av referensprodukten, varför justeringen av fyllningsvikten inte är motiverad. Dessutom bekräftade CHMP sitt ursprungliga yttrande att införandet av en överfyllning tydligt ska motiveras under den farmaceutiska utvecklingen och inte ska vara ett medel för att minska ett kvalitetsproblem i efterhand.

Vad gäller orienteringsstudien om lagring fann CHMP att de tillgängliga uppgifterna inte stöder förklaringen att en högre nettofyllning för referensprodukten svarar för de skillnader som sågs i APSD-bedömningen.

Vad gäller det tredje skälet till förnyad prövning, noterade CHMP att APSD-resultaten för den lägsta styrkan (0,25 mg/2 ml) uppfyller samtliga krav i OIP-likvärdighetsvägledningen på ett tillfredsställande sätt. Emellertid drogs slutsatsen att – förutom alla tre dosstyrkornas dosproportionalitet – ett jämförbart APSD-beteende ska påvisas mellan de enskilda styrkorna av referens- och testprodukten.

Vad gäller det fjärde skälet noterade CHMP slutligen att PSD-resultaten för suspensionen i ampullerna kan betraktas som liknande, men höll inte med om att PSD-resultaten efter nebulisering som erhållits genom Malvern Morphology G3SE-ID-teknik kan ersätta APSD-bedömningen genom impaktor. Därför kan heller inte PSD-bedömningen efter nebulisering med Malvern Morphology G3SE-ID-teknik betraktas som en ersättning för APSD-bedömning genom impaktionsmetoden.

Sammanfattningsvis är skälen till de iakttagna skillnaderna i APSD fortfarande osäkra och ur ett kvalitetsperspektiv har inte alla kraven uppfyllts i enlighet med OIP-likvärdighetsvägledningen. I detta förnyade prövningsförfarande har inga nya argument eller förklaringar för att motivera de registrerade skillnaderna framförts av sökanden. I frånvaro av en påvisad terapeutisk likvärdighet som baseras på samtliga krav i OIP-likvärdighetsvägledningen, bekräftar CHMP sin första slutsats att nytta-riskförhållandet för läkemedlet Budesonide SUN inte är gynnsamt.

Skäl till CHMP:s yttrande

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat hänskjutningsärendet enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén beaktade de sammantagna uppgifter som sökanden lämnat in med anledning av invändningarna på grund av en potentiellt allvarlig risk för folkhälsan, i synnerhet de inlämnade uppgifterna till stöd för påvisandet av likhet mellan de fysiokemiska egenskaperna och kvalitetsegenskaperna hos referensläkemedlet och dem hos testläkemedlet.
- Kommittén noterade att resultaten av jämförelsen av aerodynamisk partikelstorleksfördelning (APSD), som är ett kritiskt kvalitetsattribut för partikelns aerodynamiska prestanda, hamnade utanför det fördefinierade högsta tillåtna variationsintervallet på +/- 15 procent för vissa grupper av stadier, varför APSD-resultaten inte uppfyllde kraven i OIP-likvärdighetsvägledningen (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1.). Kommittén fann därför att likvärdigheten mellan Budesonide Sun och referensläkemedlet vad gäller aerodynamisk prestanda inte har bevisats.
- Kommittén beaktade svaret från QWP.
- Kommittén beaktade även skälen till förnyad prövning som sökanden lämnade in och den efterföljande bedömningen av (med)rapportörerna.
- Efter att ha sammanfört de tillgängliga uppgifterna fann kommittén att dessa inte var tillräckliga för att påvisa likvärdighet mellan referens- och testprodukten och att kliniskt relevanta skillnader inte kunde uteslutas.

Kommittén anser därför att nytta-riskförhållandet för Budesonide SUN och associerade namn inte är gynnsamt.

Kommittén rekommenderar därför avslag på ansökan om godkännande för försäljning av Budesonide SUN och associerade namn i referensmedlemsstaten och de berörda medlemsstaterna.