

Anexo II
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

El solicitante, Sun Pharmaceuticals, ha presentado una solicitud conforme al artículo 10, apartado 3, de la Directiva 2001/83/CE, por el procedimiento descentralizado, para Budesonida SUN 250 microgramos/2 ml suspensión para nebulizador, Budesonida SUN 500 microgramos/2 ml suspensión para nebulizador, Budesonida SUN 1000 microgramos/2 ml suspensión para nebulizador y denominaciones asociadas (NL/H/4194/001-003/DC). El medicamento de referencia para esta solicitud es Pulmicort Respules (250 microgramos/2 ml, 500 microgramos/2 ml, 1000 microgramos/2 ml) registrado por AstraZeneca. Budesonida en suspensión para nebulizador, un glucocorticoide con una elevada acción antiinflamatoria local, es un medicamento para inhalación que consiste en una suspensión para nebulizador que contiene el principio activo en forma insoluble.

El solicitante ha solicitado las indicaciones siguientes:

- adultos y niños, en particular, niños a partir de los 4 años, con asma bronquial, que deben ser tratados con corticosteroides y para los que otras formas farmacéuticas locales son ineficaces o inadecuadas.
- niños de 6 meses a 4 años de edad con síntomas recurrentes o persistentes de tos y/o sibilancias, para los que se sospecha un diagnóstico de asma.
- pseudocrup muy grave (laringitis subglótica) en el que está indicada la hospitalización.

Los motivos del procedimiento de arbitraje fueron las discrepancias respecto a las cuales los datos *in vitro* se consideran fundamentales para evaluar la equivalencia entre el producto de referencia y el producto evaluado para esta solicitud.

Las *CHMP Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP)* (directrices del CHMP sobre los requisitos de documentación clínica para productos inhalados por vía oral (PIO)) (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1), denominadas en adelante «directrices de equivalencia de los PIO», señalan en la sección 4.3 que: «*En el caso de las suspensiones para nebulización, deberá demostrarse la equivalencia terapéutica mediante estudios in vivo, a menos que se facilite justificación sobre el uso de otros tipos de estudios para demostrar la equivalencia terapéutica*», y en la sección 5.2, que: «*Para las solicitudes abreviadas, deberá justificarse la equivalencia terapéutica con un medicamento de referencia. En algunos casos, se puede considerar aceptable el uso solo de datos comparativos in vitro obtenidos con un método aceptado (p. ej., impactador en cascada multietapas/borboteador) si el producto cumple todos los criterios siguientes (en comparación con el producto de referencia)*».

Los criterios que justifican la equivalencia son: principio activo; forma de dosificación idéntica; principio activo en estado sólido; las diferencias cualitativas y/o cuantitativas en los excipientes no deben influir en la eficacia del producto ni cambiar su perfil de seguridad; las dosis objetivo similares entregadas deben ser similares (dentro del $\pm 15\%$); las comparaciones de la relación producto evaluado/producto de referencia (T/R) en la distribución aerodinámica del tamaño de partícula (APSD) deben estar dentro del $\pm 15\%$ (IC 90 %), con al menos 4 grupos de etapas. La justificación se debe basar en los puntos de depósito previstos en los pulmones.

Conforme a las directrices de equivalencia de los PIO, el solicitante no realizó estudios clínicos para respaldar la solicitud y, en su lugar, aportó los resultados de los ensayos *in vitro*.

Se cumplieron todos los requisitos de las directrices, aparte del requisito de eficacia aerodinámica del producto evaluado en comparación con el producto de referencia realizado según la etapa o grupo de etapas justificado del impactador. Se sometieron a ensayo todas las concentraciones y se observaron diferencias en la APSD en algunas etapas agrupadas de la comparación, ya que los intervalos de

confianza del 90 % quedaron fuera del intervalo máximo permitido predefinido de variabilidad del +/- 15 % (85, 117,65).

Para justificar la diferencia observada, el solicitante presentó una amplia caracterización del producto evaluado y del producto de referencia. Todos los ensayos *in vitro* realizados con el producto evaluado y el producto de referencia como suspensión para nebulización antes de la nebulización, demostraron que las suspensiones del nebulizador tienen unas características químicas y físicas equivalentes, tales como los mismos atributos críticos de la calidad (CQA) que podrían afectar a la disolución y absorción del principio activo en el pulmón (incluida la densidad, viscosidad, tensión superficial, resuspensibilidad, tasa de sedimentación, pH, osmolalidad y distribución del tamaño de partícula (PSD) para las partículas en suspensión).

Dos Estados miembros interesados (EMI), el Reino Unido e Italia, consideraron que no se había demostrado la equivalencia terapéutica de los productos por los siguientes motivos:

- Con respecto a la PSD en la suspensión para nebulización antes de la nebulización, se consideró que los datos e información facilitados para el método utilizado (Morphology G31D) no eran adecuados para demostrar la equivalencia entre el producto evaluado y el producto de referencia.
- La comparación de la APSD entre el producto evaluado y el producto de referencia, que se considera un CQA, quedaba fuera del intervalo máximo de variabilidad predefinido permisible del 85,00 al 117,65 % y, por tanto, no se cumplían los criterios de las directrices de equivalencia de los PIO, por lo que no se ha demostrado la equivalencia.
- Además, se consideró que las justificaciones proporcionadas en relación con las diferencias observadas en los resultados de la APSD no eran aceptables y que los argumentos y datos proporcionados podrían plantear otras cuestiones relativas a la calidad del producto evaluado.

Resumen general de la evaluación científica del CHMP

Budesonida Sun es un medicamento destinado a la administración en los pulmones, que consiste en una suspensión para nebulizador que contiene exclusivamente el principio activo en forma insoluble.

Basándose en los datos presentados, el CHMP consideró que se había demostrado adecuadamente que las suspensiones del producto evaluado y del producto de referencia tienen características químicas y físicas similares, tales como la misma composición cualitativa y cuantitativa, la misma forma polimórfica del principio activo y los mismos CQA que podrían afectar a la disolución y absorción del principio activo en los pulmones, incluida densidad, viscosidad, tensión superficial, capacidad de resuspensibilidad, tasa de sedimentación, pH, osmolalidad y distribución del tamaño de partícula de la suspensión antes de la nebulización, con y sin aglomerados y forma de las partículas.

El CHMP consideró que se había demostrado la equivalencia entre el producto evaluado y el producto de referencia en términos de la PSD, dado que el solicitante demostró la idoneidad del método Malvern Morphology G3SE-ID, la preparación de la muestra se había descrito con claridad y el método se había validado adecuadamente.

Sin embargo, algunos resultados de la evaluación comparativa en términos de la APSD, que es la CQA que permite, por encima de otros parámetros, predecir el comportamiento aerodinámico de un producto, medidos según un método de impactación validado, no respaldaron la equivalencia entre el producto evaluado y el producto de referencia. El extremo más bajo del IC 90 % del cociente T/R medio estaba fuera del intervalo de variabilidad aceptable del $\pm 15\%$ (85-117,65) para algunas etapas agrupadas y es inferior a 1 para casi todas las etapas agrupadas. Como los fallos solo están en el extremo más bajo del IC, puede identificarse una desviación sistemática, lo que da lugar a una menor fracción de principio activo disponible durante la nebulización para el producto evaluado.

Puede observarse que la cantidad de principio activo retenida en las ampollas es mayor con el producto evaluado que con el producto de referencia y, por tanto, se considera que la cantidad que se mantiene en la superficie de las ampollas después de descargar el contenido (del vial al nebulizador) puede afectar a la cantidad de principio activo nebulizado. El solicitante ha argumentado que las diferencias observadas en la APSD pueden atribuirse al hecho de que la dosis administrada de las muestras del producto evaluado es inferior a la dosis administrada de las muestras del producto de referencia. No obstante, esto no puede confirmarse, ya que no se han presentado pruebas en apoyo de esta hipótesis.

Se ha consultado al QWP en el contexto de este procedimiento. El QWP llegó a la conclusión de que la APSD medida con un impactador de cascada es un método adecuado para demostrar la comparabilidad de la suspensión nebulizada. Aunque se reconoció que el método puede ser excesivamente discriminatorio y podría detectar diferencias que no siempre tienen relevancia clínica, el QWP también destacó que el aumento de la tasa de error debería haberse abordado *a priori* (por ejemplo, aumentando la fuerza de las hipótesis) y que las desviaciones sistemáticas por el principio activo, la concentración del producto o el grupo de tamaño de partícula deberían ser aceptables. Con respecto a las diferencias observadas en la APSD, el solicitante no ha investigado ni comentado en profundidad la repercusión de dos posibles factores (a saber, variabilidad del método y suspensión residual en el vial) que podrían ser responsables de la desviación constatada. Esta posición fue respaldada por el CHMP.

El solicitante ha propuesto realizar un sobrellenado de la suspensión para nebulizador en la ampolla del producto evaluado como medida correctiva en relación con los problemas de calidad identificados. Sin embargo, el sobrellenado debe estar claramente justificado durante el desarrollo farmacéutico y no puede ser un medio para mitigar *a posteriori* un problema de calidad, por lo que el CHMP no considera aceptable este planteamiento en el contexto de este procedimiento de arbitraje. Además, en ausencia de datos de respaldo obtenidos con el producto que contiene el sobrellenado, no puede concluirse que con dicho sobrellenado se administren de hecho dosis similares descargadas de las ampollas y, a continuación, no habría una tendencia estructural de la relación T/R en la APSD < 1.

En conjunto, el CHMP fue de la opinión de que no se había demostrado la equivalencia terapéutica entre el producto de referencia y el producto evaluado. En particular, no se habría demostrado que el comportamiento aerodinámico de Budesonida Sun fuera equivalente al del medicamento de referencia y, por tanto, no se puede excluir que esto no provoque diferencias clínicamente relevantes. En consecuencia, el CHMP consideró que la relación beneficio/riesgo de Budesonida SUN no es favorable.

Resumen general de la evaluación científica del CHMP después del procedimiento de revisión

Tras recibir un dictamen negativo una vez finalizado el procedimiento de arbitraje del CHMP conforme al artículo 29, apartado 4, de la Directiva 2001/83/CE, el solicitante ha solicitado una revisión por los motivos siguientes:

Primero, la justificación de las diferencias observadas en la evaluación de la APSD basada en el mayor contenido neto del producto de referencia y la justificación resultante para ajustar el volumen de llenado; segundo, las justificaciones proporcionadas para las diferencias observadas en los resultados de la APSD están bien respaldadas por los estudios de orientación de dosis presentados; tercero, la aceptabilidad de las presentaciones de concentración media y más alta está basada en la proporcionalidad de la dosis en la presentación de concentración más baja, para la cual se ha demostrado un comportamiento comparativo aceptable de la APSD con el producto de referencia; cuarto, la idoneidad de la determinación de una PSD similar en la suspensión para nebulización antes y después de la nebulización por el método Morphology G31D en sustitución de la evaluación de la APSD por el método de impactación.

Para el primer motivo, el CHMP no consideró que se hubiera demostrado adecuadamente que las diferencias observadas en la APSD fueran atribuibles al mayor contenido neto del producto de referencia y que, por tanto, no se justificaba un ajuste del peso de llenado. Además, el CHMP se reafirmó en su posición inicial de que la introducción de un sobrelleñado debe justificarse claramente durante el desarrollo farmacéutico y no puede ser un medio para mitigar *a posteriori* un problema de calidad.

En relación con el estudio de orientación durante el almacenamiento, el CHMP consideró que los datos aportados no respaldaban el argumento de que un mayor llenado neto del producto de referencia fuera responsable de las diferencias observadas en la evaluación de la APSD.

Para el tercer motivo de la revisión, el CHMP consideró que los resultados de la APSD para la concentración más baja (0,25 mg/2 ml) cumplen satisfactoriamente todos los requisitos establecidos en las directrices de equivalencia de los PIO; sin embargo, se concluyó que, aparte de la proporcionalidad de la dosis en las tres presentaciones de concentración, se debía demostrar un comportamiento comparable de la APSD entre cada una de las concentraciones del producto de referencia y del producto evaluado.

Por último, para el cuarto motivo, el CHMP señaló que los resultados del estudio de la PSD respecto a la suspensión en las ampollas pueden considerarse similares, pero no está de acuerdo en que los resultados de la PSD tras la nebulización obtenidos con la tecnología Malvern Morphology G3SE-ID puedan sustituir a la evaluación de la APSD con el impactador y, por ello, la evaluación de la PSD tras la nebulización con la tecnología Malvern Morphology G3SE-ID no puede considerarse un sustituto de la evaluación de la APSD por el método de impactación.

En conclusión, siguen existiendo dudas sobre los motivos de las diferencias observadas en la APSD y, desde una perspectiva de calidad, no se han cumplido todos los requisitos dispuestos en las directrices de equivalencia de los PIO. En este procedimiento de revisión, el solicitante no ha presentado nuevos argumentos ni explicaciones para justificar las diferencias registradas. A falta de demostración de la equivalencia terapéutica basada en todos los requisitos de las directrices de equivalencia de los PIO, el CHMP confirma su conclusión inicial de que la relación beneficio/riesgo del medicamento Budesonida SUN no es favorable.

Motivos del dictamen del CHMP

Considerando que:

- el Comité ha examinado el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 29, apartado 4, de la Directiva 2001/83/CE;
- El Comité ha tenido en cuenta la totalidad de los datos presentados por el solicitante en relación con las objeciones planteadas como un riesgo potencial grave para la salud pública, en particular, los datos aportados para respaldar la demostración de similitud entre las propiedades fisicoquímicas y las características de calidad del medicamento de referencia y las del medicamento evaluado;
- El Comité señaló que los resultados de la comparación de la distribución aerodinámica del tamaño de partícula (APSD), que es un atributo crítico de la calidad (CQA) para el comportamiento aerodinámico de las partículas, quedaron fuera del intervalo máximo permitido predefinido de una variabilidad del $\pm 15\%$ en algunas etapas agrupadas, por lo que los resultados de la APSD no cumplieron los requisitos de las directrices de equivalencia de los PIO (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1.); en consecuencia, el Comité consideró que la equivalencia del comportamiento aerodinámico de Budesonida SUN con el medicamento de referencia no se ha demostrado;

- El Comité ha tenido en cuenta la respuesta del grupo de trabajo «Calidad»;
- El Comité ha considerado detenidamente los motivos para la revisión presentados por el solicitante y la posterior evaluación de los ponentes;
- En conjunto, el Comité es del parecer de que los datos disponibles no eran suficientes para demostrar la equivalencia entre el producto de referencia y el producto evaluado y que no podían excluirse diferencias clínicamente relevantes.

En consecuencia, el Comité considera que la relación beneficio/riesgo de Budesonida SUN y denominaciones asociadas no es favorable.

Por lo tanto, el Comité recomienda rechazar la autorización de comercialización de Budesonida SUN y denominaciones asociadas en la referencia y los Estados miembros interesados.