Liite II

Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Sun Pharmaceuticals toimitti direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 3 kohdan nojalla hajautetussa menettelyssä myyntilupahakemuksen, joka koskee valmisteita Budesonide SUN 250 mikrogrammaa / 2 ml (sumutinsuspensio), Budesonide SUN 500 mikrogrammaa / 2 ml (sumutinsuspensio), Budesonide SUN 1000 mikrogrammaa / 2 ml (sumutinsuspensio) sekä valmisteen muita kauppanimiä (NL/H/4194/001-003/DC). Hakemuksessa ilmoitettu viitevalmiste on Pulmicort Respules (250 mikrogrammaa / 2 ml, 500 mikrogrammaa / 2 ml, 1 000 mikrogrammaa / 2 ml), jonka myyntiluvan haltija on AstraZeneca. Sumutinsuspension sisältämä budesonidi on glukokortikosteroidi, jolla on voimakas paikallista tulehdusta lievittävä vaikutus. Se on sumutinsuspensiona inhaloitava lääkevalmiste, joka sisältää vaikuttavaa ainetta liukenemattomassa muodossa.

Hakija on hakenut myyntilupaa seuraaville käyttöaiheille:

- aikuiset ja lapset, erityisesti vähintään 4-vuotiaat lapset, joilla on keuhkoastma, jota on hoidettava kortikosteroideilla, ja joille muut paikallisesti annettavat lääkemuodot eivät sovi tai joihin ne eivät vaikuta toivotulla tavalla
- lapset, joiden ikä on 6 kuukaudesta 4 vuoteen ja joilla on sitkeä yskä ja/tai vinkuva hengitys ja joilla epäillään astmaa
- erittäin vakava kurkunpääntulehdus (laryngitis subglottica), joka edellyttää sairaalahoitoa.

Lausuntopyyntömenettelyn perusteena olivat erimielisyydet siitä, mitä *in-vitro* -tutkimusten tietoja pidetään keskeisinä arvioitaessa viitevalmisteen ja tutkittavan valmisteen vastaavuutta tämän hakemuksen osalta.

Lääkevalmistekomitean ohjeiden, jotka koskevat suun kautta hengitettävien valmisteiden kliinisen dokumentoinnin vaatimuksia (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1), jäljempänä 'OIP-vastaavuusohjeet' (orally inhaled products, OIP), 4.3 kohdassa todetaan seuraavaa: *"Sumutinsuspensioiden hoidollinen vastaavuus tulee osoittaa in vivo -tutkimuksilla, paitsi jos muun tyyppisten tutkimusten käytölle vastaavuuden osoittamiseksi esitetään asianmukaiset perustelut."* Lisäksi 5.2 kohdassa todetaan, että *"[l]yhennettyjen myyntilupahakemusten osalta hoidollinen vastaavuus viitevalmisteeseen nähden on todistettava. Joissakin tapauksissa voidaan hyväksyä pelkkien in vitro -tietojen vertailu, jos tiedot on hankittu hyväksytyllä menetelmällä (esim. monitasoinen liuosimpaktori / impinger-keräin), mikäli valmiste vastaa viitevalmistetta kaikkien seuraavien kriteerien osalta"*.

Kriteerit, joiden osalta vastaavuus on osoitettava, ovat seuraavat: vaikuttava aine, identtinen lääkemuoto, vaikuttava aine kiinteässä muodossa, apuaineiden laadulliset ja/tai määrälliset erot eivät vaikuta valmisteen tehoon eivätkä muuta sen turvallisuusprofiilia, samanlainen vaikuttavan aineen tavoiteannos (+/-15 %) ja aerodynaamisen hiukkaskokojakauman suhde tutkittavan ja viitevalmisteen välillä (T/R-suhde) on +/-15 %:n sisällä (luottamusväli 90 %) vähintään neljässä vaiheiden ryhmässä. Perustelun on perustuttava aineen odotettavissa oleviin varastoitumiskohtiin keuhkoissa.

OIP-vastaavuusohjeiden mukaisesti hakija ei suorittanut kliinisiä tutkimuksia hakemuksen tueksi, vaan toimitti *in-vitro* -tutkimusten tulokset.

Kaikki ohjeissa esitetyt vaatimukset täyttyivät, lukuun ottamatta vaatimusta tutkittavan valmisteen aerodynaamisen tehon osoittamisesta viitevalmisteeseen verrattuna impaktorin vaihetta tai perusteltua vaiheiden ryhmää kohden. Aerodynaamisen hiukkaskokojakauman vertailu tehtiin kaikista vahvuuksista. Eroja havaittiin joissakin ryhmitetyissä vaiheissa, joissa T/R-suhteen 90 %:n luottamusväli ei toteutunut ja arvot jäivät ennalta määritellyn suurimman sallitun vaihteluvälin (+/-15 %) ulkopuolelle (85–117,65).

Havaitun eron perustelemiseksi hakija toimitti laajamittaisen kuvauksen tutkittavasta valmisteesta ja viitevalmisteesta. Kaikki *in-vitro* -testit, jotka tehtiin sumutinsuspensiomuotoisella tutkittavalla valmisteella ja viitevalmisteella ennen sumuttamista, osoittivat, että sumutinsuspensioilla on toisiaan vastaavat kemialliset ja fysikaaliset ominaisuudet, kuten samat kriittiset laatuattribuutit, jotka saattavat vaikuttaa vaikuttavan aineen liukenemiseen ja imeytymiseen keuhkoissa (mukaan lukien tiheys, viskositeetti, pintajännitys, uudelleensuspensoitavuus, sedimentaationopeus, pH, osmolaliteetti ja suspendoituneiden hiukkasten hiukkaskokojakauma).

Kaksi asianomaista jäsenvaltiota, nimittäin Yhdistynyt kuningaskunta ja Italia, katsoivat, että tuotteiden hoidollista vastaavuutta ei ole osoitettu seuraavista syistä:

- Sumutussuspension hiukkaskokojakauman osalta ennen sumuttamista katsottiin, että käytetyn tutkimusmenetelmän perusteella toimitetut tiedot (Morphologi G31D) eivät olleet riittävät osoittamaan tutkittavan ja viitevalmisteen välistä vastaavuutta.

- Kriittisiin laatuattribuutteihin sisältyvässä aerodynaamisen hiukkaskokojakauman vertailussa tutkittavan ja viitevalmisteen välillä arvot jäivät ennalta määritellyn vaihteluvälin (85,00–117,65 %) ulkopuolelle, eivätkä OIP-vastaavuusohjeissa määritetyt vaatimukset näin ollen täyttyneet, joten vastaavuutta ei ollut osoitettu.

- Lisäksi katsottiin, että aerodynaamista hiukkaskokojakaumaa koskevissa tuloksissa havaittujen erojen perusteluja ei voida hyväksyä ja että esitetyt perustelut ja tiedot saattavat aiheuttaa lisää huolenaiheita, jotka liittyvät tutkittavan valmisteen laatuun.

Tiivistelmä lääkevalmistekomitean tieteellisestä arvioinnista

Budesonide Sun on lääkevalmiste, joka on tarkoitettu annettavaksi keuhkoihin. Sitä on saatavana sumutinsuspensiona, joka sisältää yhtä vaikuttavaa ainetta liukenemattomassa muodossa.

Lääkevalmistekomitea katsoi toimitettujen tietojen osoittavan riittävällä tavalla, että tutkittavan valmisteen ja vertailuvalmisteen sumutinsuspensioilla on samanlaiset kemialliset ja fysikaaliset ominaisuudet, kuten laadullisesti ja määrällisesti samanlainen koostumus, sama vaikuttavan aineen polymorfinen muoto, samat kriittiset laatuattribuutit, joilla voi olla vaikutusta vaikuttavan aineen liukenemiseen ja imeytymiseen keuhkoissa ja joihin sisältyvät tiheys, viskositeetti, pintajännitys, uudelleensuspendoitavuus, sedimentaationopeus, pH, osmolaliteetti, suspension hiukkaskokojakauma ennen sumutusta (agglomeraattien kanssa ja ilman) sekä hiukkasten muoto.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että tutkittavan ja viitevalmisteen vastaavuus osoitettiin hiukkaskokojakauman osalta, koska hakija osoitti Malvern Morphologi G3SE-ID:n soveltuvuuden tutkimusmenetelmäksi, näytteen valmistelu kuvattiin selkeästi ja menetelmän luotettavuus on riittävällä tavalla validoitu**.**

Kuitenkin aerodynaamisen hiukkaskokojakauman osalta jotkin vertailuarvioinnin tuloksista eivät osoittaneet vastaavuutta tutkittavan valmisteen ja viitevalmisteen välillä. Kriittisistä laatuattribuuteista juuri aerodynaamisen hiukkaskokojakauman avulla voidaan ennakoida valmisteen aerodynaamista tehoa, kun mittaustapana käytetään validoitua impaktiomenetelmää. Keskimääräisen T/R-suhteen 90 %:n luottamusvälin alimmat arvot olivat hyväksyttävän vaihteluvälin +/-15 % (85–117,65) ulkopuolella joissakin ryhmitetyistä vaiheista. Arvo oli alle 1 lähes kaikissa ryhmitetyissä vaiheissa. Koska puutteita havaittiin vain luottamusvälin alapuoliskolla, poikkeamien voidaan todeta olevan systemaattisia, mikä tarkoittaa vaikuttavan aineen osuuden olevan pienempi tutkittavaa tuotetta sumutettaessa.

Ampulliin jääneen vaikuttavan aineen määrän havaittiin olevan suurempi tutkittavalla valmisteella kuin vertailuvalmisteella, minkä vuoksi pidetään mahdollisena, että ampullien pintaan jäävä jäännösmäärä

(sen jälkeen, kun niiden sisältö kaadetaan sumuttimeen) saattaa vaikuttaa sumutuksen aikana erittyvään vaikuttavan aineen määrään. Hakija on esittänyt, että havaitut erot aerodynaamisen hiukkaskokojakauman arvoissa johtuvat siitä, että tutkittavan valmisteen näytteistä saatu lääkeannos on pienempi kuin viitevalmisteen näytteistä saatu annos. Tätä ei kuitenkaan voida vahvistaa, koska todisteita hypoteesin tueksi ei ole toimitettu.

Menettelyn yhteydessä kuultiin myös laatutyöryhmää. Se katsoi, että aerodynaamisen hiukkaskokojakauman mittaaminen kaskadi-impaktorilla on hyväksyttävä menetelmä sumutinsuspensioiden vertailemiseksi. Vaikka laatutyöryhmä totesi menetelmän voivan olla tarpeettoman kriittinen siten, että sen avulla saatetaan havaita eroja, joilla ei aina ole kliinistä merkitystä, laatutyöryhmä korosti myös, että virheiden kohonnut mahdollisuus olisi pitänyt ottaa huomioon ennalta (esimerkiksi painottamalla hypoteeseja), eikä systemaattisia poikkeamia vaikuttavassa aineessa, valmisteen vahvuudessa tai hiukkaskokoryhmissä voida hyväksyä. Hakija ei ollut täysimääräisesti tutkinut ja käsitellyt toimittamissaan asiakirjoissa näiden kahden tekijän (menetelmiin liittyvä vaihtelu ja ampullien jäännössuspensio) mahdollista vaikutusta havaittuihin poikkeamiin aerodynaamisen hiukkaskokojakauman mittausten eroissa. Lääkevalmistekomitea oli yhtä mieltä tästä kannasta.

Hakija on ehdottanut, että tutkittavan tuotteen ampulleihin lisätään ylitäyttömäärä sumutinsuspensiota korjaavana toimenpiteenä havaituille laatuongelmille. Ylitäyttömäärän lisääminen on kuitenkin selkeästi perusteltava jo valmisteen kehittämisen aikana eikä sen käyttöä voida esittää jälkikäteen laatua koskevan ongelman ratkaisemiseksi. Näin ollen lääkevalmistekomitea ei hyväksynyt kyseistä lähestymistapaa lausuntopyyntömenettelyn yhteydessä. Koska ylitäyttömäärän sisältämän valmisteen käyttöä tukevaa tietoa ei ollut laadittu, ei voida päätellä, että ylitäyttömäärän lisääminen todella johtaisi vastaavien lääkeannosten siirtymiseen ampulleista sumuttimeen, eikä näin ollen päätelmiä T/R-suhteen aerodynaamisen hiukkaskokojakauman arvon < 1 rakenteellisesta kehittymisestä voida tehdä.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että hoidollista vastaavuutta viitevalmisteen ja tutkittavan valmisteen välillä ei ollut osoitettu. Etenkään aerodynaamisen tehon osalta ei ole osoitettu, että Budesonide Sun vastaisi viitevalmistetta, eikä näin ollen voida sulkea pois mahdollisuutta, etteikö tämä johtaisi kliinisesti merkittäviin eroihin valmisteiden käytössä. Tämän johdosta lääkevalmistekomitea katsoi, että Budesonide SUN -valmisteen hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa.

Tiivistelmä lääkevalmistekomitean tieteellisestä arvioinnista uudelleenarvioinnin jälkeen

Saatuaan kielteisen lausunnon direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan mukaisen lääkevalmistekomitean lausuntomenettelyn päätyttyä hakija on pyytänyt uudelleenarviointia seuraavin perustein:

Ensimmäisenä perusteena aerodynaamisen hiukkaskokojakauman arvioinnissa havaittuja eroja koskevat perustelut, jotka liittyvät viitevalmisteen suurempaan kokonaispitoisuuteen, sekä tätä seuraavat perustelut täyttömäärän muuttamisesta. Toisena perusteena se, että saatua annosta koskevat tutkimukset varastointisuunnan vaikutuksesta tukevat aerodynaamisen hiukkaskokojakauman tuloksissa havaittuja eroja. Kolmantena perusteena annostusvahvuuden hyväksyttävyys keskitason ja korkean annostuksen osalta suhteessa alhaisimman annostuksen vahvuuteen, jonka osalta aerodynaamisen hiukkaskokojakauman tulosten osoitettiin olevan hyväksyttävästi verrannollisia. Neljäntenä perusteena Morphologi G31D -menetelmän hyväksyttävyys impaktiomenetelmäkohtaisen aerodynaamisen hiukkaskokojakauman arvioinnin tilalla hiukkaskokojakauman vastaavuuden määrittämiseksi sumutinsuspensiossa ennen sumutusta ja sen jälkeen.

Ensimmäisen perusteen osalta lääkevalmistekomitea katsoi, ettei hakija ollut osoittanut riittävällä tavalla havaittujen aerodynaamisen hiukkaskokojakauman tulosten erojen johtuvan viitevalmisteen korkeammasta kokonaispitoisuudesta eikä täyttömäärän mukauttaminen näin ollen ole perusteltua. Lääkevalmistekomitea vahvisti myös alkuperäisen kantansa siitä, että ylitäyttömäärän lisääminen on selkeästi perusteltava lääkekehityksen aikana eikä sitä voida esittää laatuongelman ratkaisemiseksi jälkikäteen.

Varastointisuuntaa koskevan tutkimuksen osalta lääkevalmistekomitea katsoi, etteivät toimitetut tiedot tue päätelmää siitä, että viitevalmisteen korkeampi kokonaismäärä selittäisi aerodynaamisen hiukkaskokojakauman arvioinnissa havaitut erot.

Uudelleenarvioinnin kolmannen perusteen osalta lääkevalmistekomitea totesi, että matalimman vahvuuden (0,25 mg / 2 ml) osalta aerodynaamisen hiukkaskokojakauman tulokset täyttävät tyydyttävästi kaikki OIP-vastaavuusohjeissa esitetyt vaatimukset. Verrattavissa olevat aerodynaamisen hiukkaskokojakauman tulokset tulisi kuitenkin esittää viitevalmisteen ja tutkittavan valmisteen yksittäisten annostusvahvuuksien osalta sen lisäksi, että tulokset esitetään kolmen saatavilla olevan vahvuuden annosten suhteellisista tuloksista.

Lopuksi neljännen perusteen osalta lääkevalmistekomitea katsoi, että ampullien sisältämän suspension hiukkaskokojakaumaa koskevien tulosten voidaan katsoa olevan samat, mutta se ei ollut yhtä mieltä siitä, että Malvern Morphologi G3SE-ID -menetelmällä tuotetut tulokset hiukkaskokojakaumasta sumuttamisen jälkeen voisivat korvata impaktorimenetelmäkohtaisen aerodynaamisen hiukkaskokojakauman arvioinnin, eikä sumutusta seuraavaa hiukkaskokojakauman arviointia Malvern Morphologi G3SE-ID -menetelmällä näin ollen voida katsoa korvaavaksi menetelmäksi impaktorimenetelmäkohtaiselle aerodynaamisen hiukkaskokojakauman arvioinnille.

Näin ollen syitä havaituille aerodynaamisen hiukkaskokojakauman arvojen eroille ei ole vahvistettu eivätkä kaikki OIP-vastaavuusohjeen mukaiset laatukriteerit valmisteen osalta täyty. Hakija ei esittänyt uusia perusteluja tai selityksiä havaittujen erojen perustelemiseksi uudelleenarviointia varten. Koska hoidollista vastaavuutta ei ole osoitettu kaikkien OIP-vastaavuusohjeiden vaatimusten mukaisesti, lääkevalmistekomitea vahvistaa alkuperäisen lausuntonsa siitä, että Budesonide SUN -valmisteen hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- komitea tarkasteli kyseistä direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 alakohdan mukaisessa menettelyssä toimitettua asiaa
- komitea arvioi kaikki hakijan toimittamat tiedot, jotka liittyivät valmisteen mahdollisiin kansanterveydellisiin riskeihin, ja etenkin tiedot, jotka tukivat fysikaalisten ja kemiallisten ominaisuuksien sekä laadun samankaltaisuuden osoittamista viitevalmisteen ja tutkittavan valmisteen välillä
- komitea totesi, että kriittisiin laatuattribuutteihin sisältyvässä aerodynaamisen hiukkakokojakauman vertailussa tulokset jäivät ennalta määritellyn vaihteluvälin (+/-15 %) ulkopuolelle joidenkin ryhmitettyjen vaiheiden osalta eivätkä aerodynaamisen hiukkaskokojakauman tulokset näin ollen täyttäneet OIP-vastaavuusohjeiden (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1) mukaisia vaatimuksia. Siksi komitea katsoi, ettei aerodynaamisen toimintakyvyn vastaavuutta Budesonide SUN -valmisteen ja viitevalmisteen välillä ole osoitettu
- komitea otti huomioon laatutyöryhmän vastauksen

- komitea otti huomioon hakijan uudelleenarviointimenettelyä varten toimittamat perustelut sekä niitä seuranneet raportoijien ja rinnakkasraportoijien arvioinnit
- kaikki edellä mainitut näkökulmat huomioon ottaen komitea katsoi, etteivät käytettävissä olevat tiedot osoittaneet riittävällä tavalla vastaavuutta viitevalmisteen ja tutkittavan valmisteen välillä ja että olennaisia kliinisiä eroja valmisteiden välillä ei voida sulkea pois.

Näin ollen komitea katsoo, että Budesonide SUN -valmisteen ja sen muiden kauppanimien hyöty-riski-hyötysuhde ole suotuisa.

Siksi komitea suosittelee Budesonide SUN -valmisteen ja sen muiden kauppanimien myyntilupahakemuksen hylkäämistä viitejäsenvaltiossa ja asianomaisissa jäsenvaltioissa.