

II priedas
Mokslinēs iŗvados

Mokslinės išvados

Vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 3 dalimi, pareiškėjas, bendrovė „Sun Pharmaceuticals“, pateikė paraišką dėl Budesonide SUN 250 mikrogramų/2 ml purškiamosios suspensijos, Budesonide SUN 500 mikrogramų/2 ml purškiamosios suspensijos, Budesonide SUN 1 000 mikrogramų/2 ml purškiamosios suspensijos ir susijusių pavadinimų (NL/H/4194/001-003/DC) registracijos pagal decentralizuotą procedūrą. Paraiškoje nurodytas referencinis vaistinis preparatas – bendrovės „AstraZeneca“ įregistruotas Pulmicort Respules(250 mikrogramų/2 ml, 500 mikrogramų/2 ml, 1 000 mikrogramų/2 ml). Budezonido purškiamoji suspensija yra gliukokortikosteroidas, turintis stiprų vietinį priešuždegiminį poveikį; tai yra inhaliacinis vaistinis preparatas, sudarytas iš purškiamosios suspensijos, kurioje yra netirpios formos veikliosios medžiagos.

Pareiškėjas pateikė paraišką pagal toliau nurodytas indikacijas:

- bronchine astma sergantys suaugusieji ir vaikai, ypač 4 metų ir vyresni, kuriuos reikia gydyti kortikosteroidais ir kuriems nepakanka arba netinka kitų dozavimo formų vietinio poveikio vaistiniai preparatai;
- 6 mėn.–4 metų amžiaus vaikai, kuriems vis kartojasi arba ilgą laiką nepraeina kosulys ir (arba) švokštimas ir įtariama astmos diagnozė;
- labai stiprus gerklų spazmas (*Laryngitis subglottica*), dėl kurio pacientą būtina hospitalizuoti.

Kreipimosi procedūra pradėta nesutarus dėl to, kuriuos *in vitro* tyrimų duomenis reikėtų laikyti pagrindiniais, vertinant referencinio ir tiriamojo vaistinių preparatų ekvivalentiškumą pagal šią paraišką.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) gairių dėl per burną įkvepiamų preparatų (PBĮP) klinikinių tyrimų dokumentų (angl. *CHMP Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP)* (CPMP/EWP/4151/00, 1 red.), toliau vadinamų gairėmis dėl PBĮP ekvivalentiškumo, 4.3 skyriuje teigiama: *Purškiamųjų suspensijų terapiniam ekvivalentiškumui įrodyti, reikia atlikti in vivo tyrimus, nebent pateikiamas pagrindimas, kad ekvivalentiškumą galima įrodyti kitų rūšių tyrimais*, o 5.2 skyriuje, teigiama: *Teikiant sutrumpintas paraiškas, turi būti įrodytas terapinis ekvivalentiškumas referenciniam vaistiniam preparatui. Kai kuriais atvejais gali būti priimtina pateikti tik palyginamuosius in vitro tyrimų duomenis, surinktus naudojant pripažintą metodą (pvz., daugiapakopį ėmiklį /gaudyklę (angl. multistage impactor/impinger)), jeigu preparatas atitinka visus toliau nurodytus kriterijus (lyginant su referenciniu preparatu).*

Kriterijai ekvivalentiškumui pagrįsti: veiklioji medžiaga; ta pati dozavimo forma; kietos būsenos veiklioji medžiaga; pagalbinių medžiagų kokybiniai ir (arba) kiekybiniai skirtumai negali turėti įtakos preparato veiksmingumui ir dėl jų negali pasikeisti jo saugumo charakteristikos; papurškus į paciento organizmą turi patekti panaši (+/- 15 proc.) vaisto dozė, o tiriamojo ir referencinio preparatų (T/R) aerodinaminis dalelių pasiskirstymo pagal dydį (ADPD) santykis turi atitikti +/- 15 proc. (90 % pasikliautinis intervalas (PI)), palyginus bent 4 etapų grupes. Šie kriterijai turi būti vertinami atsižvelgiant į numatytas vaisto nusėdimo plaučiuose sritis.

Remdamasis gairėmis dėl PBĮP ekvivalentiškumo, pareiškėjas neatliko nė vieno klinikinio tyrimo paraiškai pagrįsti, o pateikė *in vitro* tyrimų rezultatus.

Visi gairėse nurodyti reikalavimai buvo įvykdyti, išskyrus reikalavimą dėl aerodinaminio rodiklio, atliekant tiriamojo ir referencinio preparatų palyginamąjį tyrimą kiekvienoje ėmiklio pakopoje arba pagrįstoje pakopų grupėje. Buvo tiriami visų stiprumų vaistiniai preparatai ir, atlikus ADPD palyginimą, buvo nustatyti skirtumai kai kuriose sugrupuotose pakopose, nes T/R santykio 90 proc. pasikliautiniai intervalai neatitiko iš anksto apibrėžto +/- 15 proc. kintamumo intervalo (85; 117,65).

Siekdamas pagrįsti nustatytą skirtumą, pareiškėjas pateikė išsamų tiriamojo ir referencinio preparatų charakteristikų apibūdinimą. Visi tiriamojo ir referencinio preparatų *in vitro* tyrimai, kurie buvo atlikti kaip purškiamųjų suspensijų iki purškiant tyrimai, patvirtino, kad cheminių ir fizikinių charakteristikų požiūriu šios purškiamosios suspensijos yra ekvivalentiškos, t. y. esminės kokybinės savybės (EKS), kurios turi poveikį veikliosios medžiagos tirpumui ir absorbcijai plaučiuose (įskaitant tankį, klampumą, paviršiaus įtempimą, kartotinį suspenduojamumą, nusėdimo greitį, pH, osmoliariškumą ir suspenduotų dalelių pasiskirstymą pagal dydį (DPD)), yra vienodos.

Dvi susijusios valstybės narės, būtent Jungtinė Karalystė ir Italija, laikėsi nuomonės, kad preparatų terapinis ekvivalentiškumas neįrodytas dėl šių priežasčių:

- dėl DPD purškiamojoje suspensijoje iki purškiant laikytasi nuomonės, kad pateiktų duomenų ir informacijos apie naudotą metodą („Morphologi G31D“) nepakanka tiriamojo ir referencinio preparato ekvivalentiškumui įrodyti;
- tiriamojo ir referencinio preparatų ADPD santykis, kuris laikomas EKS, neatitiko iš anksto nustatyto didžiausio leidžiamo 85,00–117,65 proc. kintamumo intervalo, todėl preparatas neatitinka gairių dėl PBĮP ekvivalentiškumo kriterijų, taigi pagal šį reikalavimą lygiavertiškumas neįrodytas;
- be to, nuspręsta, kad pateikta informacija, kuria siekta pagrįsti nustatytus ADPD tyrimų rezultatų skirtumus, nepriimtini ir kad, atsižvelgiant į pateiktus argumentus ir duomenis, gali kilti papildomų abejonių dėl tiriamojo preparato kokybės.

CHMP atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Budesonide Sun – tai vaistinis preparatas, skirtas vartoti į plaučius ir sudarytas iš purškiamosios suspensijos, kurioje yra tik vienos netirpios formos veikliosios medžiagos.

Remdamasis pateiktais duomenimis, CHMP laikėsi nuomonės, kad pateikta pakankamai įrodymų, jog tiriamojo ir referencinio vaistinių preparatų purškiamųjų suspensijų cheminės ir fizikinės savybės yra panašios, pvz., jų tokia pati kokybinė ir kiekybinė sudėtis, tokia pati polimorfinė veikliosios medžiagos forma, tokios pat esminės kokybinės savybės, galinčios turėti poveikį veikliosios medžiagos tirpumui ir absorbcijai plaučiuose, t. y. tankis, klampumas, paviršiaus įtempimas, kartotinis suspenduojamumas, nusėdimo greitis, pH, osmoliariškumas, dalelių pasiskirstymas pagal dydį iki purškiant, atsižvelgiant ir neatsižvelgiant į aglomeratus ir dalelių formą.

CHMP laikėsi nuomonės, kad tiriamojo ir referencinio preparatų ekvivalentiškumas DPD požiūriu įrodytas, kadangi pareiškėjas įrodė sistemos „Malvern Morphologi G3SE-Idi“ tinkamumą, mėginių paruošimas buvo aiškiai aprašytas ir metodas buvo tinkamai patvirtintas.

Tačiau kai kurie palyginamojo vertinimo rezultatai, susiję su ADPD, kuris yra EKS, tiksliau nei kiti parametrai leidžianti numatyti preparato aerodinaminius rodiklius, kai matavimai atliekami naudojant patvirtintą smūgiavimo (angl. *impaction*) metodą, nepatvirtino tiriamojo ir referencinio preparatų ekvivalentiškumo. Nustatyta apatinė vidutinio T/R santykio 90 proc. PI riba neatitiko priimtino +/- 15 proc. (85–117,65) kintamumo intervalo kai kuriose sugrupuotose pakopose ir yra mažesnė nei 1 beveik visuose sugrupuotose pakopose. Kadangi nustatyti neatitikimai susiję tik su apatine PI riba, gali būti, kad tai yra sisteminis nuokrypis, lemiantis tai, kad purškiant tiriamąjį preparatą išsiskiria mažesnė veikliosios medžiagos dalis.

Galima pastebėti, kad tiriamojo preparato ampulėse lieka daugiau veikliosios medžiagos nei referencinio preparato ampulėse, todėl manoma, kad, išpylus turinį (iš flakono į purkštuvą), ant ampulių paviršiaus likęs kiekis gali turėti poveikį išpurškiamos veikliosios medžiagos kiekiui. Pareiškėjas teigė, kad nustatytus APSD skirtumus galėjo lemti tai, kad išpurkšta tiriamųjų mėginių

dozė buvo mažesnė nei išpurškta referencinio preparato mėginių dozė. Tačiau to neįmanoma patvirtinti, nes nepateikta jokių įrodymų šiai hipotezei įrodyti.

Šios procedūros metu konsultuotasi su kokybės darbo grupe (QWG). QWG priėjo prie išvados, kad ADPD vertinimas naudojant pakopinį ėmiklį yra tinkamas metodas aerosolizuotos suspensijos panašumui įrodyti. Nors pripažinta, kad šis metodas gali būti pernelyg diskriminacinis ir juo galima nustatyti skirtumus, kurie ne visada yra kliniškai reikšmingi, QWP taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad didesnis klaidų lygis turėjo būti aptartas *a priori* (pvz., padidinant hipotezių statistinę galią) ir jokie sisteminiai nuokrypiai pagal veikliosios medžiagos, preparato stiprumo arba dalelių dydžio grupę neturėtų būti priimtini. Kalbant apie nustatytus ADPD skirtumus, pažymėtina, kad pareiškėjas išsamiai neištyrė ir neaptarė dviejų galimų veiksnių (t. y. metodo lemiamo kintamumo ir flakone likusios suspensijos), kurie galėjo lemti nustatytus skirtumus, poveikio. CHMP pritarė šiai nuomonei.

Pareiškėjas, kaip taisomąją priemonę sprendžiant nustatytus probleminius kokybės klausimus, pasiūlė į tiriamojo preparato ampulę pripilti daugiau purškiamosios suspensijos, nei reikia. Tačiau didesnio nei reikia kiekio įpylimas į ampulę turėtų būti aiškiai pagrįstas vaisto klinikinių tyrimų metu ir negali būti naudojamas kaip būdas *a posteriori* nustatytam probleminei kokybės klausimui išspręsti, todėl CHMP mano, kad šios kreipimosi procedūros aplinkybėmis toks metodas yra nepriimtinas. Be to, nesant patvirtinamųjų tyrimų su vaistiniu preparatu, į kurio ampulę įpilta daugiau purškiamosios suspensijos nei reikia, duomenų, negalima padaryti išvados, kad į ampulės įpilant daugiau purškiamosios suspensijos nei reikia, ją supylus iš ampulės į purkštuvą, į paciento plaučius iš tikrųjų patektų tokios pat jos dozės, kaip vartojant referencinį preparatą, ir nebūtų nustatyta struktūrinės tendencijos, kai T/R ADPD santykis < 1 .

Taigi CHMP laikėsi nuomonės, kad referencinio ir tiriamojo preparatų terapinis ekvivalentiškumas neįrodytas. Visų pirma, neįrodyta, kad Budesonide Sun ir referencinio vaistinio preparato aerodinaminiai rodikliai yra ekvivalentiški, todėl negalima atmesti galimybės, kad tai nelems jokių kliniškai reikšmingų skirtumų. Todėl CHMP priėjo prie išvados, jog Budesonide SUN naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas.

Po pakartotinio nagrinėjimo procedūros CHMP atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Gavęs neigiamą nuomonę po užbaigtos Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalyje numatytos kreipimosi į CHMP procedūros, pareiškėjas paprašė pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę dėl šių priežasčių:

pirma, vertinant ADPD nustatyti skirtumai buvo paaiškinti didesniu grynuoju referencinio preparato kiekiu ir tuo buvo pagrįstas siūlymas pakoreguoti į ampulę pilamos suspensijos kiekį; antra, pateiktas nustatytų ADPD rezultatų skirtumų pagrindimas išsamiai pagrįstas pateiktais dozės nustatymo tyrimais; trečia, vidutinio ir didžiausio stiprumo dozių priimtumas buvo pagrįstas proporcingumu mažiausio stiprumo dozei, kurią palyginus su referenciniu preparatu, nustatytos priimtinos palyginamosios ADPD charakteristikos; ketvirta, „Morphology G31D“ metodas yra tinkamas būdas nustatyti panašų DPD purškiamojoje suspensijoje iki ją išpurškiant ir išpurškus, nes tai yra pakaitinis ADPD vertinimo smūgiavimo metodu tyrimo metodas.

Dėl pirmos priežasties CHMP laikėsi nuomonės, kad nebuvo pateikta pakankamai įrodymų, kad nustatytus ADPD skirtumus lėmė didžiausias referencinio preparato grynasis kiekis, todėl į ampulę pilamos purškiamosios suspensijos masės koregavimas nepagrįstas. Be to, CHMP patvirtino savo pirminę nuomonę, kad didesnio nei reikia kiekio įpylimas į ampulę turėtų būti aiškiai pagrįstas vaisto klinikinių tyrimų metu ir negali būti naudojamas kaip būdas *a posteriori* nustatytam probleminei kokybės klausimui išspręsti.

Dėl dozės nustatymo tyrimo CHMP laikėsi nuomonės, kad pateiktais duomenimis negalima pagrįsti loginio išaiškinimo, kad referencinio preparato ampulėje esantis didesnis grynas purškiamosios suspensijos kiekis atitinka atliekant ADPD vertinimą nustatytus skirtumus.

Dėl trečios prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priežasties CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad mažiausio stiprumo preparato (0,25 mg/2 ml) ADPD vertinimo rezultatai visiškai atitinka visus gairių dėl PBĮP ekvivalentiškumo reikalavimus, tačiau prieita prie išvados, kad, išskyrus visų trijų stiprumų preparatų dozių proporcingumą, ADPD charakteristikų panašumas turėtų būti įrodytas atskirai lyginant kiekvieno stiprumo referencinį ir tiriamąjį preparatus.

Galiausiai, dėl ketvirtos priežasties CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad DPD vertinimo rezultatus, susijusius su ampulėse esančia suspensija, galima laikyti panašiais, bet nesutiko, kad, išpurškus suspensiją, naudojant „Malvern Morphologi G3SE-ID“ technologiją gautais DPD vertinimo rezultatais galima pakeisti ADPD vertinimo pakopiniu ėmikliu rezultatus, todėl „Malvern Morphologi G3SE-ID“ technologijos negalima laikyti ADPD vertinimo smūgiavimo metodu pakaitiniu tyrimo metodu.

Taigi priežastys, dėl kurių buvo nustatyti ADPD skirtumai, tebėra neaiškios, o kokybės požiūriu buvo įvykdyti ne visi gairių dėl PBĮP ekvivalentiškumo reikalavimai. Šios pakartotinio nagrinėjimo procedūros metu pareiškėjas nepateikė jokių naujų argumentų ar paaiškinimų, kuriais būtų galima pagrįsti nustatytus skirtumus. Neįrodžius terapinio ekvivalentiškumo pagal visus gairių dėl PBĮP ekvivalentiškumo reikalavimus, CHMP patvirtina savo pirminę išvadą, kad vaistinio preparato Budesonide SUN naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- komitetas apsvarstė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalį;
- komitetas apsvarstė visus pareiškėjo pateiktus duomenis, susijusius su prieštaravimą sukėlusiais klausimais, kurie buvo iškelti kaip galimas rimtas pavojus visuomenės sveikatai, visų pirma duomenis, kuriais siekta įrodyti referencinio ir tiriamojo vaistinių preparatų fizikinių ir cheminių savybių bei kokybinių charakteristikų panašumą;
- komitetas atkreipė dėmesį į tai, kad referencinio ir tiriamojo preparato aerodinaminio dalelių pasiskirstymo pagal dydį (ADPD) santykis, kuris yra esminė kokybinė savybė vertinant dalelių aerodinaminius rodiklius, neatitiko iš anksto nustatyto didžiausio leidžiamo ± 15 proc. kintamumo intervalo kai kuriose sugrupuotose pakopose, taigi ADPD vertinimo rezultatai neatitiko gairių dėl PBĮP ekvivalentiškumo ((CPMP/EWP/4151/00, 1 red.) reikalavimų, todėl komitetas laikėsi nuomonės, kad Budesonido SUN aerodinaminių rodiklių ekvivalentiškumas referenciniam vaistiniam preparatui nebuvo įrodytas;
- komitetas apsvarstė Kokybės darbo grupės atsakymą;
- komitetas atsižvelgė į pareiškėjo pateiktas prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priežastis ir pranešėjų vėliau atliktą vertinimą;
- įvertinęs šiuos duomenis, komitetas nusprendė, kad turimų duomenų nepakanka referencinio ir tiriamojo preparatų ekvivalentiškumui įrodyti ir kad negalima atmesti kliniškai reikšmingų skirtumų galimybės;

dėl šių priežasčių komitetas laikosi nuomonės, jog Budesonide SUN ir susijusių pavadinimų naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas.

Todėl komitetas rekomenduoja nepatenkinti paraiškos gauti Budesonide SUN ir susijusių pavadinimų registracijos pažymėjimus referencinėje ir susijusiose valstybėse narėse.