

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Pieteikuma iesniedzējs *Sun Pharmaceuticals* ir iesniedzis pieteikumu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 3. punktu *Budesonide SUN 250* mikrogramu / 2 ml suspensijas izsmidzināšanai, *Budesonide SUN 500* mikrogramu / 2 ml suspensijas izsmidzināšanai, *Budesonide SUN 1000* mikrogramu / 2 ml suspensijas izsmidzināšanai un sinonīmisko nosaukumu zāļu reģistrēšanai decentralizētas procedūras veidā (NL/H/4194/001-003/DC). Atsauces zāles saistībā ar šo pieteikumu ir *AstraZeneca* reģistrētās zāles *Pulmicort Respules* (250 mikrogramu / 2 ml, 500 mikrogramu / 2 ml, 1000 mikrogramu / 2 ml). Budezonīda suspensija izsmidzināšanai, kas ir glikokortikosteroīds ar spēcīgu lokālu pretiekaisuma iedarbību, ir inhalējamas zāles – suspensija izsmidzināšanai, kas satur aktīvo vielu nešķīstošā formā.

Pieteikuma iesniedzējs ir iesniedzis pieteikumu šādām indikācijām:

- ar bronhiālo astmu slimojošiem pieaugušajiem un bērniem, īpaši bērniem no 4 gadu vecuma, kuri jāārstē ar kortikosteroīdiem un kuriem citas lokālas darbības zāļu formas nesniedz apmierinošu rezultātu vai nav piemērotas,
- bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 4 gadiem, ja ir atkārtotas vai pastāvīgas sūdzības par klepošanu un/vai sēkšanu un tiek izteiktas aizdomas par astmas diagnozi,
- ļoti smaga paragripa (*laryngitis subglottica*), kuras gadījumā nepieciešama hospitalizācija.

Pārskatīšanas procedūras pamatā bija nesaskaņas par to, kurus in vitro datus saistībā ar šo pieteikumu uzskatīt par pivotāliem un izmantot atsauces zāļu un pārbaudāmo zāļu ekvivalences vērtēšanai.

CHMP vadlīnijās par prasībām perorāli inhalējamu zāļu (*OIP; orally inhaled products*) klīniskai dokumentācijai (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1) (turpmāk tekstā – norādījumi par *OIP* ekvivalenci) 4.3. nodaļā norādīts, ka: "Izsmidzināšanai paredzētām suspensijām terapeitiskā ekvivalence jāpierāda in vivo pētījumos, izņemot gadījumus, kad ir sniegts pamatojums cita veida pētījumu izmantošanai ekvivalences pierādīšanai." un 5.2. nodaļā norādīts, ka "Iesniedzot saīsinātu pieteikumu, jābūt pamatotai ekvivalencei ar atsauces zālēm. Dažos gadījumos, ja preparāts atbilst visiem turpmāk minētajiem kritērijiem (salīdzinājumā ar atsauces zālēm), par pieņemamu var uzskatīt tikai salīdzinošu, ar apstiprinātu (piemēram, daudzpakāpju triecienelementa/atsitiena) metodi iegūtu *in vitro* datu izmantošanu."

Kritēriji, kas pamato ekvivalenci: aktīvā viela, identiska zāļu forma, aktīvā viela cietā stāvoklī, palīgvielu kvalitatīvās un/vai kvantitatīvās atšķirības nedrīkst ietekmēt zāļu iedarbību un nedrīkst mainīt to drošuma profilu, pievadītajai mērķa devai jābūt līdzīgai (+/- 15 % robežās) un aerodinamiskās daļiņu lieluma izkliedes (*APSD; aerodynamic particle size distribution*) salīdzinājumam pārbaudāmo zāļu / atsauces zāļu attiecībai (*T/R; test/reference*) jābūt +/- 15 % robežās (TI 90 %), ar vismaz 4 stadiju grupām. Pamatošanai jāizmanto paredzētās zāļu izgulsnēšanās vietas plaušās.

Pamatojoties uz norādījumiem par *OIP* ekvivalenci, pieteikuma iesniedzējs neveica nekādus klīniskos pētījumus pieteikuma atbalstam, bet iesniedza in vitro testu rezultātus.

Visas norādījumos ietvertās prasības tika izpildītas, izņemot prasību par pārbaudāmo zāļu aerodinamisko veiktspēju salīdzinājumā ar atsauces zālēm, kas noteikta atbilstoši triecienelementa stadijai vai pamatotai stadiju grupai. Pārbaudīja visus stiprumus, un dažām grupētām *APSD* salīdzinājuma stadijām novēroja atšķirības, jo *T/R* attiecības 90 % ticamības intervāli neatbilda iepriekš noteiktam maksimālās pieļaujamās mainības diapazonam +/- 15 % (85, 117,65).

Lai pamatotu novēroto atšķirību, pieteikuma iesniedzējs plaši aprakstīja pārbaudāmās un atsauces zāles. Visas ar pārbaudāmo un atsauces zāļu izsmidzināšanai paredzēto suspensiju pirms izsmidzināšanas in vitro veiktās pārbaudes pierādīja, ka izsmidzināmajām suspensijām ir ekvivalentas ķīmiskās un fizikālās īpašības, piemēram, identiski kritiskie kvalitātes raksturlielumi (*CQA; critical*

quality attributes), kas varētu ietekmēt aktīvās vielas izšķīšanu un uzsūkšanos plaušās (ietverot blīvumu, viskozitāti, virsmas spraigumu, spēju veidot suspensiju, nogulsņēšanos, pH, osmolalitāti un suspendēto daļiņu lieluma izkliedi (*PSD; particle size distribution*)).

Divas iesaistītās dalībvalstis (*CMS; Concerned Member States*), proti, Apvienotā Karaliste un Itālija, uzskatīja, ka zāļu terapeitiskā ekvivalence nav pierādīta šādu iemeslu dēļ:

- attiecībā uz *PSD* izsmidzināmajā suspensijā pirms izsmidzināšanas uzskatīja, ka dati un informācija par izmantoto metodi (*Morphology G31D*) nav atbilstoši, lai pierādītu pārbaudāmo un atsauces zāļu ekvivalenci,
- *APSD* salīdzinājums starp pārbaudāmām un atsauces zālēm, ko uzskata par *CQA*, neatbilda iepriekš noteiktajam maksimālās pieļaujamās mainības diapazonam 85,00-117,65 %, tādēļ norādījumos par *OIP* ekvivalenci iekļautie kritēriji nav izpildīti, un līdz ar to ekvivalence nav pierādīta,
- tika uzskatīts, ka pamatojums, kas sniegts novērotajām *APSD* rezultātu atšķirībām, nav pieņemams, un sniegtie argumenti un dati var radīt papildu bažas par pārbaudāmo zāļu kvalitāti.

CHMP zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Budesonide Sun ir zāles, kuras paredzēts lietot plaušās. Tās ir suspensija izsmidzināšanai, kas satur vienu aktīvo vielu nešķīstošā formā.

Pamatojoties uz iesniegtajiem datiem, *CHMP* uzskatīja, ka ir atbilstoši pierādīts, ka pārbaudāmo un atsauces zāļu izsmidzināmajām suspensijām ir līdzīgas ķīmiskās un fizikālās īpašības, piemēram, identisks kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs, identiska aktīvās vielas polimorfiskā forma, identiski *CQA*, kas varētu ietekmēt aktīvās vielas izšķīšanu un uzsūkšanos plaušās, to vidū blīvums, viskozitāte, virsmas spraigums, spēja veidot suspensiju, nogulsņēšanās, pH, osmolalitāte, suspensijas daļiņu lieluma izkliešana pirms izsmidzināšanas, ar aglomerātiem un bez tiem un daļiņu forma.

CHMP uzskatīja, ka pārbaudāmo un atsauces zāļu ekvivalence attiecībā uz *PSD* ir pierādīta, jo pieteikuma iesniedzējs ir pierādījis *Malvern Morphology G3SE-ID* piemērotību, parauga pagatavošana ir skaidri aprakstīta, un metode ir atbilstoši validēta.

Taču daži *APSD* salīdzinošās vērtēšanas rezultāti, kas iegūti ar validētu triecienelementa metodi, neapliecināja pārbaudāmo un atsauces zāļu ekvivalenci. *APSD* ir *CQA*, kas vairāk nekā jebkurš cits parametrs ļauj paredzēt zāļu aerodinamisko veiktspēju. Vidējās *T/R* attiecības 90 % TI apakšējā vērtība dažām grupētām stadijām neatbilda pieņemamās mainības diapazonam ± 15 % (85-117,65) un ir zem 1 gandrīz visām grupētajām stadijām. Tā kā neatbilstība konstatēta tikai TI zemākajai robežai, iespējams identificēt sistemātisku novirzi, kā dēļ pārbaudāmo zāļu izsmidzināšanas laikā ir pieejama mazāka daļa aktīvās vielas.

Novērojams, ka ampulās atlikušais aktīvās vielas daudzums pārbaudāmām zālēm ir lielāks nekā atsauces zālēm, tādēļ tiek uzskatīts, ka zāļu daudzums, kas palicis uz ampulu virsma pēc satura izliešanas (no flakona smidzinātājā), varētu būt ietekmējis izsmidzinātās aktīvās vielas daudzumu. Pieteikuma iesniedzējs norādīja, ka novērotās *APSD* atšķirības var būt saistītas ar faktu, ka no pārbaudāmo zāļu paraugiem izsmidzinātā deva ir mazāka nekā no atsauces zāļu paraugiem izsmidzinātā deva. Taču to nav iespējams apstiprināt, jo pierādījumi šīs hipotēzes atbalstam nav iesniegti.

Šīs procedūras kontekstā ir notikusi konsultēšanās ar *QWP*. *OWP* secināja, ka ar kaskādes veida triecienelementu noteiktā *APSD* ir piemērota metode izsmidzinātu suspensiju salīdzināmības pierādīšanai. Lai gan tika atzīts, ka metode var būt pārāk diskriminējoša un var konstatēt atšķirības, kas ne vienmēr ir klīniski nozīmīgas, *QWP* arī norādīja, ka palielinātais kļūdu rādītājs jānovērš *a priori*

(piemēram, palielinot hipotēžu stiprumu), un nav pieņemamas sistemātiskas novirzes atbilstoši aktīvajai vielai, zāļu stiprumam vai daļiņu lieluma grupai. Attiecībā uz novērotajām *APSD* atšķirībām divu iespējamo faktoru (t.i., metodes mainība un flakonā atlikusī suspensija), kas varētu būt novērotās novirzes cēlonis, ietekmi pieteikuma iesniedzējs nav pilnībā izpētījis un iztīrījis. *CHMP* atbalstīja šo nostāju.

Pieteikuma iesniedzējs konstatēto kvalitātes problēmu novēršanai ierosināja izmantot izsmidzināmās suspensijas virspildījumu pētāmo zāļu ampulā. Taču virspildījuma izmantošanai jābūt skaidri pamatotai farmaceitiskās izstrādes laikā, un tas *a posteriori* nevar būt līdzeklis kvalitātes problēmas novēršanai, līdz ar to *CHMP* pārskatīšanas procedūras kontekstā šo pieeju neuzskata par pieņemamu. Tā kā nav atbalstošu datu, kas būtu iegūti ar virspildījumu saturošu preparātu, nevar secināt, ka šāda virspildījuma ieviešana patiešām nodrošinātu līdzīgas devas izliešanu no ampulām un *APSD* attiecībai *T/R* nebūtu konstatēja strukturāla nosliece būt < 1.

Kopumā *CHMP* uzskatīja, ka atsaucē un pārbaudāmo zāļu terapeitiskā ekvivalence nav pierādīta. Proti, nav pierādīts, ka *Budesonide Sun* aerodinamiskā veiktspēja būtu ekvivalenta atsaucē zāļu aerodinamiskajai veiktspējai, līdz ar to nav iespējams izslēgt, ka tā dēļ nerodas klīniski nozīmīgas atšķirības. Tāpēc *CHMP* secināja, ka *Budesonide SUN* ieguvumu un riska attiecība nav pozitīva.

Pēc atkārtotas izvērtēšanas sagatavotā *CHMP* zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Tā kā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu *CHMP* veiktās pārskatīšanas procedūras noslēgumā pieteikuma iesniedzējs saņēma negatīvu atzinumu, tas šādu iemeslu dēļ lūdza veikt atkārtotu izvērtēšanu:

Pirmkārt, novēroto *APSD* vērtējuma atšķirību pamatojums, ņemot vērā lielāku atsaucē zāļu kopējo daudzumu un no tā izrietošo pamatojumu pildījuma tilpuma korekcijai; otrkārt, skaidrojums, kas sniegts novērotajām *APSD* rezultātu atšķirībām, ir labi pamatots ar izsmidzinātās devas orientācijas pētījumiem; treškārt, vidējā un lielākā stipruma pieņemamība, pamatojoties uz devas proporcionalitāti mazākajam devas stiprumam, kuram pierādīta pieņemama līdzīga *APSD* kā atsaucē zālēm; ceturtkārt, līdzīgas *PSD* noteikšana izsmidzināmajā suspensijā pirms un pēc izsmidzināšanas ar *Morphology G31D* metodi ir piemērota *APSD* vērtēšanas ar triecienelementa metodi aizstāšanai.

Attiecībā uz pirmo iemeslu *CHMP* neuzskatīja, ka būtu atbilstoši pierādīts, ka novērotās *APSD* atšķirības ir saistītas ar lielāko atsaucē zāļu neto daudzumu un līdz ar to pildījuma masas korekcija nav pamatota. *CHMP* apstiprināja savu sākotnējo nostāju, ka virspildījuma ieviešanai jābūt skaidri pamatotai farmaceitiskās izstrādes laikā, un tas *a posteriori* nevar būt līdzeklis kvalitātes problēmas novēršanai.

Attiecībā uz uzglabāšanas orientācijas pētījumu *CHMP* uzskatīja, ka iesniegtie dati neapliecina, ka atsaucē zāļu lielākais neto pildījuma tilpums nosaka *APSD* novērtējumā konstatētās atšķirības.

Attiecībā uz trešo atkārtotas izvērtēšanas iemeslu *CHMP* ņēma vērā, ka *APSD* rezultāti mazākajam stiprumam (0,25 mg/2 ml) apmierinoši atbilst visām norādījumos par *OIP* ekvivalenci izklāstītajām prasībām, taču tika secināts, ka līdztekus visu trīs stiprumu devu proporcionalitātei atsaucē un pārbaudāmo zāļu atsevišķiem stiprumiem jāpierāda *APSD* līdzība.

Attiecībā uz ceturto iemeslu *CHMP* ņēma vērā, ka *PSD* rezultātus par suspensiju ampulās var uzskatīt par līdzīgiem, taču nepiekrīta, ka *PSD* rezultāti pēc izsmidzināšanas, kas iegūti ar *Malvern Morphology G3SE-ID* tehnoloģiju, varētu aizstāt *APSD* vērtējumu ar triecienelementu, tādēļ *PSD* vērtējumu pēc izsmidzināšanas ar *Malvern Morphology G3SE-ID* tehnoloģiju nevar uzskatīt par *APSD* vērtējuma ar triecienelementu aizstājēju.

Novēroto *APSD* atšķirību iemesli aizvien nav skaidri un no kvalitātes viedokļa ne visas norādījumos par *OIP* ekvivalenci iekļautās prasības ir izpildītas. Šajā atkārtotas izvērtēšanas procedūrā pieteikuma iesniedzējs nav iesniedzis jaunus argumentus vai skaidrojumus, kas pamatotu reģistrētās atšķirības. Tā kā, pamatojoties uz visām norādījumos par *OIP* ekvivalenci iekļautajām prasībām, terapeitiskā ekvivalence nav pierādīta, *CHMP* apstiprina savu sākotnējo secinājumu, ka zāļu *Budesonide SUN* ieguvumu un riska attiecība nav pozitīva.

CHMP atzinuma pamatojums

Tā kā:

- Komiteja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu izskatīja pārvērtēšanas pieprasījumu,
- Komiteja ņēma vērā visus datus, ko pieteikuma iesniedzējs bija iesniedzis saistībā ar iebildumiem par iespējamu nopietnu risku sabiedrības veselībai, īpaši datus, kas iesniegti, lai apliecinātu, ka ir pierādīta atsaucē un pārbaudāmo zāļu fizikāli ķīmisko un kvalitātes īpašību līdzība,
- Komiteja ņēma vērā, ka aerodinamiskās daļiņu lieluma izkliedes (*APSD*) salīdzinājuma, kas ir izšķiroši svarīgs daļiņu aerodinamiskās veiktspējas rādītājs, rezultāti dažām grupētām stadijām neatbilda iepriekš noteiktam maksimālās pieļaujamās mainības diapazonam +/- 15 %, līdz ar to *APSD* rezultāti neatbilst norādījumos par *OIP* ekvivalenci (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1.) iekļautajām prasībām, tādēļ Komiteja uzskatīja, ka *Budesonide Sun* un atsaucē zāļu aerodinamiskās veiktspējas ekvivalence nav pierādīta,
- Komiteja ņēma vērā kvalitātes darba grupas atbildi,
- Komiteja ņēma vērā pieteikuma pieteicēja iesniegtos atkārtotas izvērtēšanas iemeslus un turpmāk sniegto (līdz)ziņotāju vērtējumu,
- kopumā Komiteja uzskatīja, ka pieejamie dati nav pietiekami, lai pierādītu atsaucē un pārbaudāmo zāļu ekvivalenci un ka nav iespējams izslēgt klīniski nozīmīgas atšķirības,

tādēļ Komiteja uzskata, ka *Budesonide SUN* un sinonīmisko nosaukumu zāļu ieguvuma un riska attiecība nav pozitīva.

Tāpēc Komiteja iesaka neizsniegt reģistrācijas apliecību *Budesonide SUN* un sinonīmisko nosaukumu zālēm atsaucē valstī un iesaistītajās dalībvalstīs.