

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Wnioskodawca, firma Sun Pharmaceuticals, złożył wniosek zgodnie z art. 10 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE w ramach procedury zdecentralizowanej w sprawie produktu Budesonide SUN 250 µg/2 ml zawiesina do nebulizacji, Budesonide SUN 500 µg/2 ml zawiesina do nebulizacji, Budesonide SUN 1000 µg/2 ml zawiesina do nebulizacji oraz nazw produktów związanych (NL/H/4194/001-003/DC). Referencyjnym produktem leczniczym w tym wniosku jest lek Pulmicort Respules (250 µg/2 ml, 500 µg/2 ml, 1000 µg/2 ml) zarejestrowany przez firmę AstraZeneca. Budezonid w postaci zawiesiny do nebulizacji, który jest glikokortykosteroidem o silnym miejscowym działaniu przeciwzapalnym, to produkt leczniczy do stosowania wziewnego w postaci zawiesiny do nebulizacji zawierający nierozpuszczalną substancję czynną.

Wnioskodawca złożył wniosek obejmujący następujące wskazania:

- astma oskrzelowa u dorosłych i dzieci, szczególnie u dzieci od 4. roku życia, w przypadku której wskazane jest stosowanie kortykosteroidów, a inne postacie leków do stosowania miejscowego nie są wystarczająco skuteczne lub odpowiednie;
- nawracające bądź utrzymujące się dolegliwości w postaci kaszlu lub świszczącego oddechu u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat z podejrzeniem astmy;
- pseudokrup (podgłośniowe zapalenie krtani) o bardzo ciężkim przebiegu, kiedy wskazana jest hospitalizacja.

Powodem wszczęcia procedury wyjaśniającej był brak porozumienia co do tego, które dane z badań *in vitro* należy uznać za kluczowe dla ustalenia równoważności produktu referencyjnego i produktu badanego, którego dotyczy wniosek.

W wytycznych CHMP w sprawie wymogów dotyczących dokumentacji klinicznej produktów do inhalacji doustnej (OIP) (CPMP/EWP/4151/00 wyd. 1), dalej zwanych wytycznymi w sprawie równoważności OIP, w punkcie 4.3 czytamy: *W przypadku zawiesin do nebulizacji równoważność terapeutyczną należy wykazać w badaniach in vivo, chyba że uzasadni się wykorzystanie innych rodzajów badań równoważności*, a w punkcie 5.2: *W przypadku skróconych wniosków równoważność terapeutyczną wobec referencyjnego produktu leczniczego należy uzasadnić. W niektórych przypadkach dopuszcza się wykorzystanie jedynie porównawczych danych in vitro uzyskanych zatwierdzoną metodą (np. za pomocą wieloetapowych impaktorów/impingerów), jeśli produkt spełnia wszystkie poniższe kryteria (w porównaniu z produktem referencyjnym).*

Do kryteriów potwierdzających równoważność należą: substancja czynna, identyczna postać farmaceutyczna, substancja czynna w postaci stałej, różnice jakościowe lub ilościowe substancji pomocniczych nie powinny mieć wpływu na skuteczność produktu ani na jego profil bezpieczeństwa stosowania, docelowa dawka dostarczona powinna być podobna (w granicach +/- 15%), a różnice aerodynamicznego rozkładu wielkości cząstek (APSD) między produktem badanym a produktem referencyjnym (stosunek T/R) nie powinny przekraczać +/- 15% (CI 90%) przy co najmniej 4 grupach etapów. Uzasadnienie powinno uwzględniać oczekiwane miejsca depozycji leku w płucach.

Na podstawie wytycznych w sprawie równoważności OIP wnioskodawca nie przeprowadził żadnych badań klinicznych uzasadniających wniosek, udostępnił natomiast wyniki badań *in vitro*.

Zostały spełnione wszystkie wymogi zawarte w wytycznych z wyjątkiem wymogu dotyczącego właściwości aerodynamicznych produktu badanego w porównaniu z produktem referencyjnym według etapów impaktora lub uzasadnionych grup etapów. Zbadano wszystkie moce dawki i zaobserwowano różnice w niektórych grupach etapów w badaniu APSD, ponieważ stosunek T/R przy 90-procentowym

przedziale ufnosci wykraczał poza dopuszczalny maksymalny zakres zmienności wynoszący +/- 15% (85; 117,65).

Aby wyjaśnić te różnice, wnioskodawca udostępnił szczegółową charakterystykę produktu badanego i produktu referencyjnego. Wszystkie badania *in vitro* produktu badanego i produktu referencyjnego w postaci zawiesiny do nebulizacji przed nebulizacją wykazały równoważne właściwości chemiczne i fizyczne zawiesin, w tym te same krytyczne cechy jakościowe (CQA), które mogą mieć wpływ na rozpuszczanie i wchłanianie substancji czynnej w płucach (w tym gęstość, lepkość, napięcie powierzchniowe, ponowne przechodzenie do zawiesiny, szybkość sedymentacji, pH, osmolalność i rozkład wielkości cząstek [PSD] w zawiesinie).

Dwa zainteresowane państwa członkowskie, tj. Zjednoczone Królestwo i Włochy, wyraziły przekonanie, że równoważność terapeutyczna produktów nie została wykazana z następujących przyczyn:

- W odniesieniu do PSD w zawiesinie do nebulizacji przed nebulizacją dane i informacje na temat wykorzystanej metody (systemu Morphology G31D) nie zostały uznane za wystarczające, aby wykazać równoważność produktu badanego i produktu referencyjnego.
- Porównanie APSD pomiędzy produktem badanym a produktem referencyjnym, który to parametr stanowi CQA, wykazało przekroczenie przyjętego zakresu zmienności 85,00–117,65%, dlatego kryteria przewidziane w wytycznych w sprawie równoważności OIP nie zostały spełnione i nie wykazano równoważności.
- Ponadto uzasadnienie zaobserwowanych różnic w APSD uznano za nieprzekonujące, a przedstawione dane i argumentacja mogą wzbudzać więcej wątpliwości co do jakości badanego produktu.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP

Budesonide Sun jest produktem leczniczym przeznaczonym do podawania do płuc w formie zawiesiny do nebulizacji, zawierającym jedną substancję czynną w postaci nierozpuszczalnej.

Na podstawie przedstawionych danych CHMP wyraził opinię, że wystarczająco udokumentowano podobieństwo właściwości chemicznych i fizycznych między produktem badanym a produktem referencyjnym w postaci zawiesiny do nebulizacji, w tym ten sam skład jakościowy i ilościowy, tę samą polimorficzną postać substancji czynnej, te same CQA, które mogą mieć wpływ na rozpuszczanie i wchłanianie substancji czynnej w płucach, w tym gęstość, lepkość, napięcie powierzchniowe, ponowne przechodzenie do zawiesiny, szybkość sedymentacji, pH, osmolalność, rozkład wielkości cząstek w zawiesinie przed nebulizacją, z uwzględnieniem lub bez uwzględnienia aglomeratów i kształtu cząstek.

CHMP uznał, że pod względem PSD równoważność między produktem badanym a produktem referencyjnym została wykazana, ponieważ wnioskodawca uzasadnił adekwatność systemu Morphology G3SE-ID firmy Malvern, w sposób klarowny przedstawił proces przygotowania próbek, a metoda została odpowiednio zwalidowana.

Niemniej jednak niektóre wyniki analizy porównawczej dotyczącej APSD – a więc CQA, które lepiej niż jakikolwiek inny parametr pozwalają przewidzieć właściwości aerodynamiczne produktu – uzyskane za pomocą zwalidowanego impaktora nie potwierdziły równoważności między produktem badanym a produktem referencyjnym. Dolna granica 90-procentowego przedziału ufnosci średniego stosunku T/R mieściła się poza dopuszczalnym zakresem zmienności wynoszącym +/- 15% (85–117,65) w przypadku niektórych grup etapów i w niemal wszystkich grupach etapów wynosiła poniżej 1. Ponieważ zastrzeżenia dotyczą tylko dolnej granicy CI, można wykazać systematyczne odchylenie skutkujące dostępnością mniejszej frakcji substancji czynnej podczas nebulizacji produktu badanego.

Można zauważyć, że w ampułkach produktu badanego pozostaje więcej substancji czynnej niż w przypadku produktu referencyjnego, dlatego ilość pozostała na ściankach ampułek po przelaniu zawartości (z fiolki do nebulizatora) może przekładać się na ilość nebulizowanej substancji czynnej. Wnioskodawca argumentuje, że obserwowane różnice w APSD są spowodowane tym, że dawka dostarczona próbek produktu badanego jest mniejsza niż próbek produktu referencyjnego. Nie można tego jednak potwierdzić, ponieważ nie przedstawiono danych na poparcie tej hipotezy.

W ramach procedury skonsultowano się z grupą roboczą QWP. QWP uznała, że pomiar APSD w impaktorze kaskadowym jest odpowiednią metodą wykazania porównywalności zawiesiny w aerozolu. Choć przyznano, że metoda ta może mieć zbyt dużą wrażliwość i wykrywać różnice, które nie muszą być istotne klinicznie, QWP podkreśliła także, że kwestia zwiększonego wskaźnika błędów powinna zostać rozwiązana *a priori* (np. przez zwiększenie mocy hipotezy) i nie powinno się dopuszczać żadnych odchyłeń systematycznych dotyczących substancji czynnej, mocy produktu lub grupy wielkości cząstek. Jeśli chodzi o zaobserwowane różnice APSD, wnioskodawca nie zbadał w pełni ani nie odniósł się do możliwego wpływu dwóch czynników (tj. zmienności metody i pozostałości zawiesiny w fiolce), które mogły wyjaśniać wykazane odchylenie. CHMP zgodził się z tą opinią.

W ramach działań naprawczych w związku ze stwierdzonymi problemami jakościowymi wnioskodawca zaproponował zastosowanie nadwyżki objętości zawiesiny do nebulizacji w fiolce produktu badanego. Takie rozwiązanie powinno jednak zostać wyraźnie uzasadnione na etapie rozwoju leku i nie może być odpowiedzią na problem jakościowy *a posteriori*, zatem propozycja ta nie została zaakceptowana przez CHMP w kontekście obecnej procedury wyjaśniającej. Co więcej, przy braku danych wygenerowanych po zastosowaniu nadwyżki nie można zakładać, że rozwiązanie to rzeczywiście spowodowałoby dostarczanie podobnych dawek z ampułek i w konsekwencji brak strukturalnego trendu APSD w kierunku $T/R < 1$.

Podsumowując, CHMP orzekł, że równoważność terapeutyczna między produktem referencyjnym a produktem badanym nie została wykazana. W szczególności nie dowiedziono, że Budesonide Sun wykazuje właściwości aerodynamiczne równoważne wobec referencyjnego produktu leczniczego, więc nie da się wykluczyć, że może to doprowadzić do istotnych klinicznie różnic. CHMP uznał zatem, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu Budesonide SUN nie jest korzystny.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP po ponownej analizie

Otrzymawszy negatywną opinię po zakończeniu przez CHMP procedury wyjaśniającej zgodnie z art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE, wnioskodawca zwrócił się z prośbą o ponowną analizę, podając następujące argumenty:

Po pierwsze: uzasadnienie obserwowanych różnic w analizie APSD odwołujące się do wyższej zawartości netto produktu referencyjnego i w konsekwencji uzasadnienie dostosowania objętości napełnienia; po drugie: potwierdzeniem podanych uzasadnień różnic APSD są badania orientacyjne dawek dostarczonych; po trzecie: akceptowalność średniej i największej mocy dawki na podstawie proporcjonalności względem najmniejszej mocy dawki, w przypadku której wykazano akceptowalny wynik porównania APSD z produktem referencyjnym; po czwarte: odpowiedniość oznaczania zbliżonych PSD w zawiesinie do nebulizacji przed nebulizacją i po nebulizacji, wykonanego za pomocą systemu Morphology G31D jako metody zastępczej dla oceny APSD metodą impaktową.

Jeśli chodzi o pierwszy argument, to CHMP nie zgodził się, że obserwowane różnice APSD można wyjaśnić najwyższą zawartością netto produktu referencyjnego, a zatem dostosowanie masy napełnienia nie jest uzasadnione. Ponadto CHMP potwierdził swoje początkowe stanowisko, że wprowadzenie nadwyżki powinno być wyraźnie uzasadnione na etapie rozwoju leku i nie może być sposobem na rozwiązanie *a posteriori* problemu jakościowego.

W odniesieniu do badania orientacyjnego dotyczącego przechowywania CHMP uznał, że przedstawione dane nie potwierdzają stwierdzenia, że większe napełnienie netto produktu referencyjnego wyjaśnia różnice zaobserwowane w ocenie APSD.

W odpowiedzi na trzeci argument za ponowną analizą CHMP zauważył, że wyniki APSD w przypadku najmniejszej mocy dawki (0,25 mg/2 ml) w satysfakcjonującym stopniu spełniają wszystkie wymagania zawarte w wytycznych w sprawie równoważności OIP, niemniej należy stwierdzić, że niezależnie od proporcjonalności wszystkich trzech mocy dawki podobne wyniki APSD powinno się wykazać w przypadku każdej poszczególniej mocy dawki produktu referencyjnego i produktu badanego.

Wreszcie w odniesieniu do czwartego argumentu CHMP przyznał, że wyniki PSD dotyczące zawiesiny w ampułkach można uznać za podobne, ale nie zgodził się, że wyniki PSD po nebulizacji uzyskane w systemie Morphology G3SE-ID firmy Malvern mogą zastąpić ocenę APSD z użyciem impaktora, dlatego badania PSD po nebulizacji za pomocą systemu Morphology G3SE-ID firmy Malvern nie można uznać za metodę zastępczą dla oceny APSD metodą impaktową.

Podsumowując, przyczyny zaobserwowanych różnic APSD pozostają niejasne, a z punktu widzenia jakości nie wszystkie wymagania wytycznych w sprawie równoważności OIP zostały spełnione. W ramach tej procedury ponownej analizy wnioskodawca nie przedstawił żadnych nowych argumentów ani wyjaśnień uzasadniających stwierdzone różnice. Wobec faktu niewykazania równoważności terapeutycznej w zakresie wszystkich wymogów wytycznych w sprawie równoważności OIP CHMP potwierdza swoje pierwotne stanowisko, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu leczniczego Budesonide SUN jest niekorzystny.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- Komitet rozpatrzył wniosek o wydanie opinii na mocy art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE.
- Komitet uznał wszystkie informacje przedstawione przez wnioskodawcę w związku ze zgłoszonymi zastrzeżeniami potencjalnego poważnego zagrożenia dla zdrowia publicznego, w szczególności dane na poparcie wykazania podobieństwa właściwości fizykochemicznych i parametrów jakościowych między referencyjnym produktem leczniczym a badanym produktem leczniczym.
- Komitet zauważył, że wyniki porównania APSD, który stanowi krytyczną cechę jakościową dotyczącą właściwości aerodynamicznych cząstek, nie mieściły się w przypadku niektórych grup etapów w przyjętym maksymalnym zakresie zmienności wynoszącym $\pm 15\%$, dlatego wyniki APSD nie spełniły wymogów zawartych w wytycznych w sprawie równoważności OIP (CPMP/EWP/4151/00 wyd. 1). W związku z tym Komitet wyraził opinię, że równoważność właściwości aerodynamicznych produktu Budesonide Sun i jego referencyjnego produktu leczniczego nie została udowodniona.
- Komitet rozważył odpowiedź Grupy Roboczej ds. Jakości.
- Komitet uwzględnił przedstawione przez wnioskodawcę argumenty na rzecz ponownej analizy oraz ocenę (sprawozdawców i współsprawozdawców).
- Po rozważeniu tych wszystkich informacji Komitet zdecydował, że dostępne dane nie są wystarczające do wykazania równoważności między produktem referencyjnym a produktem badanym i że nie można wykluczyć istnienia różnic o znaczeniu klinicznym.

Komitet uznaje zatem, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu leczniczego Budesonide SUN i nazw produktów związanych jest niekorzystny.

W związku z tym Komitet zaleca odrzucenie wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu Budesonide SUN i nazw produktów związanych w państwie członkowskim odniesienia i zainteresowanych państwach członkowskich.