

**Příloha II**  
**Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

Žadatel, společnost Sun Pharmaceuticals, předložil žádost podle článku 10 odst. 3 směrnice 2001/83/ES v rámci decentralizovaného postupu pro přípravky Budesonide SUN 250 mikrogramů / 2 ml suspenze k rozprašování, Budesonide SUN 500 mikrogramů / 2 ml suspenze k rozprašování, Budesonide SUN 1 000 mikrogramů / 2 ml suspenze k rozprašování a související názvy (NL/H/4194/001-003/DC). Referenčním léčivým přípravkem v rámci této žádosti je přípravek Pulmicort Respules (250 mikrogramů / 2 ml, 500 mikrogramů / 2 ml, 1 000 mikrogramů / 2 ml) registrovaný společností AstraZeneca. Suspenze k rozprašování s budesonidem, což je glukokortikoid s vysokým místním protizánětlivým účinkem, je inhalační léčivý přípravek, který sestává ze suspenze k rozprašování obsahující léčivou látku v nerozpustné formě.

Žadatel předložil žádost v níže uvedených indikacích:

- dospělí a děti, zejména děti starší 4 let, s bronchiálním astmatem, které by mělo být léčeno kortikosteroidy a u kterého jsou další místní formy podání neuspokojivé či nevhodné,
- děti ve věku 6 měsíců až 4 roky s opakovanými či přetrvávajícími stížnostmi na kašel a/nebo hvízdání, u kterých je podezření na diagnózu astmatu,
- velmi závažný pseudokrup (subglotická laryngitida), u které je indikována hospitalizace.

Důvodem postupu přezkoumání byly neshody ohledně toho, která *in vitro* data mají být považována za stěžejní pro zhodnocení ekvivalence referenčního a testovaného přípravku v této žádosti.

*V Pokynu výboru CHMP ohledně požadavků na klinickou dokumentaci u perorálně inhalovaných přípravků (OIP) (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1), dále označovaném jako „pokyn ohledně ekvivalence perorálně inhalovaných přípravků“, se v bodě 4.3 uvádí, že: „u suspenzí určených k rozprašování by měla být terapeutická ekvivalence prokázána prostřednictvím studií in vivo, pokud není pro průkaz ekvivalence odůvodněno použití jiných typů studií“, a v bodě 5.2, že „u zkrácených žádostí musí být odůvodněna terapeutická ekvivalence vůči referenčnímu léčivému přípravku. V některých případech lze za přijatelné považovat použití pouhých komparativních in vitro údajů získaných uznávanou metodou (např. pomocí kaskádového impaktoru/impingeru), pokud přípravek splňuje veškerá následující kritéria (ve srovnání s referenčním přípravkem)“.*

Mezi kritéria dokládající ekvivalenci patří: léčivá látka, identická forma dávkování, léčivá látka v pevném stavu, kvalitativní a/nebo kvantitativní rozdíly na úrovni pomocných látek by neměly ovlivnit výkon přípravku a neměly by měnit jeho bezpečnostní profil, cílová podávaná dávka by měla být podobná (v rámci +/- 15 %) a poměr při porovnání distribuce aerodynamické velikosti částic (APSD) u testovaného/referenčního přípravku (T/R) by měl být v rámci rozmezí +/- 15 % (90% interval spolehlivosti) při minimálně 4 skupinách úrovní. Odůvodnění by mělo být založeno na předpokládaných místech depozice v plicích.

Na základě pokynu ohledně ekvivalence perorálně inhalovaných přípravků žadatel neprovedl na podložení žádosti žádné klinické studie a místo toho poskytl výsledky testů provedených *in vitro*.

Veškeré požadavky pokynu byly splněny s výjimkou požadavku na aerodynamický výkon testovaného přípravku oproti referenčnímu přípravku na impaktoru dle úrovně nebo odůvodněných skupin úrovní. Byly testovány všechny síly přípravku a u některých skupin úrovní byly při porovnání distribuce aerodynamické velikosti částic pozorovány rozdíly, jelikož 90% intervaly spolehlivosti poměru T/R spadaly mimo předem definované maximální přípustné rozmezí variability +/-15 % (85; 117,65).

Žadatel provedl rozsáhlou charakterizaci testovaného a referenčního přípravku s cílem odůvodnit pozorovaný rozdíl. Veškeré *in vitro* testy provedené u testovaného i referenčního přípravku jakožto suspenze k rozprašování před rozprašováním ukázaly, že suspenze k rozprašování mají ekvivalentní

chemické i fyzikální charakteristiky, například stejné kritické atributy kvality (CQA), které mohou mít vliv na rozpouštění a absorpci léčivé látky v plicích (včetně hustoty, viskozity, povrchového napětí, schopnosti resuspendace, rychlosti sedimentace, pH, osmolality a distribuce velikosti suspendovaných částic [PSD]).

Dotčené členské státy (CMS), konkrétně UK a Itálie, usoudily, že terapeutická ekvivalence přípravků nebyla prokázána z následujících důvodů:

- Ohledně distribuce velikosti částic v suspenzi k rozprašování před rozprašováním dotčené členské státy usoudily, že údaje a informace poskytnuté pro použitou metodu (Morphologi G31D) nejsou dostatečné pro průkaz ekvivalence testovaného a referenčního přípravku.
- Porovnání distribuce aerodynamické velikosti částic mezi testovaným a referenčním přípravkem, které je považováno za kritický atribut kvality, spadá mimo maximální přípustné předem definované rozmezí variability 85,00–117,65 % a nejsou tedy splněna kritéria ekvivalence perorálně inhalovaných přípravků, takže ekvivalence nebyla prokázána.
- Dotčené členské státy navíc usoudily, že odůvodnění poskytnutá k pozorovaným rozdílům mezi výsledky distribuce aerodynamické velikosti částic nejsou přijatelná a že poskytnuté argumenty a údaje mohou vést k dalším obavám ohledně kvality testovaného přípravku.

### **Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP**

Budesonide Sun je léčivý přípravek určený k podání do plic, který tvoří suspenze k rozprašování obsahující pouze léčivou látku v nerozpustné formě.

Na základě předložených údajů byl výbor CHMP toho názoru, že bylo dostatečně prokázáno, že suspenze k rozprašování mají v případě testovaného i referenčního přípravku podobné chemické a fyzikální vlastnosti, například stejné kvalitativní a kvantitativní složení, stejnou polymorfní formu léčivé látky, stejné kritické atributy kvality, které mohou mít vliv na rozpouštění a absorpci léčivé látky v plicích včetně hustoty, viskozity, povrchového napětí, schopnosti resuspendace, rychlosti sedimentace, pH, osmolality, distribuce velikosti částic v suspenzi před rozprašováním, s aglomeráty či bez nich, a velikosti částic.

Výbor CHMP byl toho názoru, že ekvivalence testovaného a referenčního přípravku byla s ohledem na distribuci velikosti částic prokázána, jelikož žadatel prokázal vhodnost použití technologie Malvern Morphologi G3SE-ID, příprava vzorku byla jasně popsána a metoda byla náležitě validována.

Některé výsledky srovnávacího hodnocení distribuce aerodynamické velikosti částic, což je kritický atribut kvality, který více než kterýkoli jiný parametr umožňuje předpovědět aerodynamický výkon přípravku, naměřené validovanou impakční metodou ovšem ekvivalenci mezi testovaným a referenčním přípravkem nepodložily. U některých sdružených úrovní byl pozorován průměrný poměr T/R na dolním okraji 90% intervalu spolehlivosti mimo přijatelné rozmezí variability +/- 15 % (85–117,65) a u téměř všech sdružených úrovní byla tato hodnota menší než 1. Jelikož k selhání dochází pouze na dolním okraji intervalu spolehlivosti, lze identifikovat systematickou odchylku, v jejímž důsledku je u testovaného přípravku během rozprašování dostupná nižší frakce léčivé látky.

Lze pozorovat, že množství léčivé látky zachycené v ampulích je u testovaného přípravku vyšší než u referenčního přípravku, a je proto možné, že množství zachycené na stěnách ampule po vylití obsahu (z ampule do rozprašovače) může mít vliv na množství rozprašované léčivé látky. Žadatel namítá, že pozorované rozdíly v distribuci aerodynamické velikosti částic lze přičíst skutečnosti, že podaná dávka je u vzorků testovaného přípravku nižší než dávka podávaná u vzorků referenčního přípravku. To ovšem nelze potvrdit, protože nebyl předložen důkaz podporující tuto hypotézu.

Tento postup byl konzultován s pracovní skupinou QWP. Skupina QWP dospěla k závěru, že distribuce aerodynamické velikosti částic stanovená s použitím kaskádového impaktoru je vhodnou metodou pro průkaz srovnatelnosti aerosolizované suspenze. I když bylo připuštěno, že metoda může být příliš citlivá a může potenciálně detekovat rozdíly, které nejsou vždy klinicky významné, skupina QWP také zdůraznila, že zvýšená míra chyb měla být zohledněna *a priori* (např. zvýšením statistické síly hypotéz) a že systematické odchylky způsobené léčivou látkou, silou přípravku či skupinou velikosti částic nelze považovat za přijatelné. S ohledem na pozorované rozdíly v distribuci aerodynamické velikosti částic nebyl žadatelem plně prozkoumán ani diskutován vliv dvou možných faktorů (tj. variability metody a reziduální suspenze v ampuli), které by mohly být příčinou pozorované odchylky. Toto stanovisko bylo výborem CHMP přijato.

Jako opatření k nápravě zjištěných problémů kvality žadatel navrhl u testovaného přípravku uplatnit přeplňování ampule suspenzí k rozprašování. Zavedení přeplňování by nicméně mělo být jasně odůvodněno již během farmaceutického vývoje a nemůže být prostředkem ke zmírnění problému kvality *a posteriori*, proto výbor CHMP nepovažuje tento postup v kontextu tohoto procesu přezkoumání za přijatelný. Protože navíc u přeplněného přípravku nejsou generovány podpůrné údaje, nelze odvodit závěr, že by použití takového přeplnění opravdu vedlo k podobným podávaným dávkám vylévaným z ampule a že by tedy distribuce aerodynamické velikosti částic neměla strukturální trend poměru T/R < 1.

Výbor CHMP byl celkově toho názoru, že terapeutická ekvivalence mezi referenčním a testovaným přípravkem nebyla prokázána. Zejména nebylo prokázáno, že by aerodynamický výkon přípravku Budesonide SUN byl ekvivalentní s aerodynamickým výkonem referenčního léčivého přípravku, a nelze proto vyloučit, že by důsledkem nebyly klinicky významné rozdíly. Výbor CHMP proto dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Budesonide SUN není příznivý.

### **Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP**

Poté, co žadatel po finalizaci postupu přezkoumání výborem CHMP podle článku 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES obdržel negativní stanovisko, vyžádal si opakované přezkoumání na základě následujících důvodů:

zprvé odůvodnění pozorovaných rozdílů v hodnocení distribuce aerodynamické velikosti částic založeného na vyšším čistém obsahu referenčního přípravku a výsledného odůvodnění úpravy objemu náplně; za druhé odůvodnění předložená pro pozorované rozdíly výsledků distribuce aerodynamické velikosti částic jsou dobře podložena orientačními studii podávané dávky; za třetí na základě přijatelnosti střední a nejvyšší síly dávkování vycházející z proporcionality dávky oproti nejnižší síle dávkování, u které bylo prokázáno přijatelné srovnatelné chování hodnot distribuce aerodynamické velikosti částic; za čtvrté na základě vhodnosti určení podobné distribuce velikosti částic v suspenzi k rozprašování před rozprašováním a po něm dle metody Morphologi G31D jako metody nahrazující hodnocení distribuce aerodynamické velikosti částic impakční metodou.

Ohledně prvního odůvodnění výbor CHMP usoudil, že nebylo náležitě prokázáno, že pozorované rozdíly v distribuci aerodynamické velikosti částic lze přičítat nejvyššímu čistému obsahu referenčního přípravku, a úprava hmotnosti náplně proto není odůvodněna. Výbor CHMP dále potvrdil své výchozí stanovisko, podle kterého by zavedení přeplňování mělo být jasně odůvodněno během farmaceutického vývoje a nemůže být prostředkem pro zmírnění problému kvality *a posteriori*.

S ohledem na orientační studii skladování výbor CHMP usoudil, že poskytnuté údaje nepodporují logické vysvětlení, že by za rozdíly zjištěné v hodnocení distribuce aerodynamické velikosti částic zodpovídala vyšší čistá náplň referenčního přípravku.

Ohledně třetího odůvodnění opakovaného přezkoumání výbor CHMP konstatoval, že výsledky distribuce aerodynamické velikosti částic pro nejnižší sílu (0,25 mg / 2 ml) uspokojivě vyhovují veškerým

požadavkům uvedeným v pokynu pro ekvivalenci perorálně inhalovaných přípravků, nicméně dospěl k závěru, že kromě proporcionality dávky by u všech tří sil dávkování mělo být prokázáno srovnatelné chování distribuce aerodynamické velikosti částic mezi jednotlivými silami referenčního a testovaného přípravku.

Konečně ohledně čtvrtého odůvodnění výbor CHMP konstatoval, že výsledky distribuce velikosti částic týkající se suspenze v ampulích lze považovat za podobné, ale nesouhlasil s tím, aby výsledky distribuce velikosti částic po rozprašování získané technologií Malvern Morphologi G3SE-ID nahrazovaly hodnocení distribuce aerodynamické velikosti částic pomocí impaktoru, a proto hodnocení distribuce velikosti částic po rozprašování technologií Malvern Morphologi G3SE-ID nemůže být považováno za náhradu hodnocení distribuce aerodynamické velikosti částic pomocí impaktoru.

Závěrem lze říci, že příčiny pozorovaných rozdílů v distribuci aerodynamické velikosti částic zůstávají nejasné a z hlediska kvality nebyly splněny veškeré požadavky uvedené v pokynu ohledně ekvivalence perorálně inhalovaných přípravků. V tomto procesu opakovaného přezkoumání neposkytl žadatel žádné nové argumenty ani vysvětlení odůvodňující zaznamenané rozdíly. Jelikož nebyla prokázána terapeutická ekvivalence na základě veškerých požadavků pokynu ohledně ekvivalence perorálně inhalovaných přípravků, výbor CHMP potvrzuje svůj výchozí závěr, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku Budesonide SUN není příznivý.

### **Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP**

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil předložení záležitosti k přezkoumání podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES,
- výbor vzal v úvahu celkové údaje předložené žadatelem s ohledem na námitky vznesené jako potenciální závažná rizika pro veřejné zdraví, zejména údaje poskytnuté na podporu průkazu podobnosti mezi fyzikálně chemickými vlastnosti a charakteristikami kvality referenčního léčivého přípravku a vlastnostmi a charakteristikami testovaného léčivého přípravku,
- výbor konstatoval, že výsledky srovnání distribuce aerodynamické velikosti částic (ADPS), což je u aerodynamického výkonu částic kritický atribut kvality, spadaly u některých sdružených úrovní mimo předem definované maximální povolené rozmezí variability +/- 15 %, výsledky distribuce aerodynamické velikosti částic tudíž nespĺnily požadavky pokynu ohledně ekvivalence perorálně inhalovaných přípravků (CPMP/EWP/4151/00/Rev.1). Výbor byl proto toho názoru, že ekvivalence aerodynamického výkonu přípravku Budesonide Sun vůči referenčnímu léčivému přípravku nebyla prokázána,
- výbor vzal v úvahu odpověď pracovní skupiny pro kvalitu,
- výbor vzal v úvahu důvody pro opakované přezkoumání předložené žadatelem a následné hodnocení (spolu)zpravodaji,
- výbor byl celkově toho názoru, že dostupné údaje nejsou dostatečné pro průkaz ekvivalence mezi referenčním a testovaným přípravkem a že nelze vyloučit klinicky významné rozdíly,

výbor proto usoudil, že poměr přínosů a rizik přípravku Budesonide SUN a souvisejících názvů není příznivý.

Výbor tudíž doporučuje registraci přípravku Budesonide SUN a souvisejících názvů v referenčním členském státě a v dotčených členských státech zamítnout.