

**Bilag II**  
**Videnskabelige konklusioner**

## Videnskabelige konklusioner

Ansøgeren, Sun Pharmaceuticals, har indgivet en ansøgning i henhold til artikel 10, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF i henhold til den decentrale procedure, for Budesonide SUN inhalationsvæske til nebulisator, suspension, 250 µg/2 ml, Budesonide SUN inhalationsvæske til nebulisator, suspension, 500 µg/2 ml, Budesonide SUN inhalationsvæske til nebulisator, suspension, 1.000 µg/2 ml, og relaterede navne (NL/H/4194/001-003/DC). Referencelægemidlet for denne ansøgning er Pulmicort Respules (250 µg/2 ml, 500 µg/2 ml, 1 000 µg/2 ml), som er registreret af AstraZeneca. Budesonide, inhalationsvæske til nebulisator, suspension, som er et glukokortikosteroid med høj lokal antiinflammatorisk virkning, er et inhalationslægemiddel, der består af en inhalationsvæske til nebulisator, suspension, som indeholder det aktive stof i uopløselig form.

Ansøgeren har ansøgt om følgende indikationer:

- voksne og børn, navnlig børn på 4 år og derover, med asthma bronchiale, som bør behandles med kortikosteroider, og for hvem andre doseringsformer til lokal anvendelse er utilfredsstillende eller uegnede
- børn i alderen 6 måneder til 4 år med tilbagevendende eller persisterende klager i form af hoste og/eller hvæsende vejrtrækning, hvor der er mistanke om astma
- meget svær pseudocroup (laryngitis subglottica), hvor indlæggelse er indiceret.

Begrundelsen for indbringelsesproceduren var manglende enighed om, hvilke in vitro-data der bør anses for afgørende for vurderingen af ækvivalensen af reference- og testproduktet til denne ansøgning.

CHMP's *Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP)* (vejledning om kravene til klinisk dokumentation for oralt inhalerede produkter (OIP) (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1), — i det følgende benævnt "vejledning om ækvivalens af OIP" — fastslår i afsnit 4.3: "*for inhalationsvæsker til nebulisator, suspension skal terapeutisk ækvivalens påvises ved in vivo-studier, medmindre der gives begrundelse for at anvende andre typer studier til påvisning af ækvivalens*" og i afsnit 5.2: "*Ved forkortede ansøgninger skal der godtgøres terapeutisk ækvivalens med et referencelægemiddel. I nogle tilfælde kan det anses for acceptabelt alene at bruge sammenlignende in vitro-data genereret ved en anerkendt metode (f.eks. flertrins-impactor/-impinger), hvis produktet opfylder alle følgende kriterier (ved sammenligning med referenceproduktet)*".

Kriterierne for dokumentation af ækvivalens omfatter: aktivt stof, identisk doseringsform, aktivt stof i fast tilstand, kvalitative og/eller kvantitative forskelle i hjælpestoffer må ikke have betydning for produktets egenskaber eller ændre dets sikkerhedsprofil, mål for afgiven dosis skal være det samme (inden for  $\pm 15\%$ ), og forholdet mellem den aerodynamiske partikelstørrelsesfordeling (APSD) i test- og referencelægemidlet (T/R) skal være inden for  $\pm 15\%$  (SI 90 %) med mindst 4 grupper af trin. Begrundelsen skal baseres på de forventede afsætningssteder i lungerne.

På grundlag af vejledningen om ækvivalens af OIP udførte ansøgeren ikke kliniske studier til at underbygge ansøgningen, men fremlagde i stedet resultaterne af in vitro-tests.

Alle kravene i vejledningen var opfyldt bortset fra kravet om de aerodynamiske egenskaber af testlægemidlet i forhold til referencelægemidlet ved udførelse pr. impactor-trin eller en begrundet gruppe af trin. Alle styrker blev testet, og der blev iagttaget forskelle i APSD for nogle grupperede trin, hvor 90 % sikkerhedsintervallerne for T/R faldt uden for den prædefinerede maksimale tilladte variabilitet på  $\pm 15\%$  ([85; 117,65]).

Som begrundelse for den iagttagne forskel forelagde ansøgeren en omfattende karakterisering af test- og referencelægemidlet. Alle in vitro-test, der inden nebulisering blev udført med test- og referencelægemidlet som inhalationsvæske til nebulisator, suspension, viste, at suspensionerne til nebulisator havde ækvivalente kemiske og fysiske karakteristika, f.eks. samme kritiske kvalitetsegenskaber (CQA), der kan have indvirkning på opløsning og absorption af det aktive stof i lungerne (herunder de suspenderede partiklers densitet, viskositet, overfladespænding, genoprettelse af suspension, sedimentationshastighed, pH, osmolalitet og partikelstørrelsesfordeling [PSD]).

To af de berørte medlemsstater — Det Forenede Kongerige og Italien — fandt, at den terapeutiske ækvivalens af produkterne ikke er påvist af følgende grunde:

- For PSD før nebulisering i inhalationsvæsken til nebulisator, suspension, ansås de forelagte data og oplysninger om den anvendte metode (G31D-morfologi) ikke for at være fyldestgørende til at påvise ækvivalens af test- og referencelægemidlet.
- Forholdet mellem APSD for test og reference, der anses for at være en CQA, faldt uden for det maksimalt tilladte prædefinerede variabilitetsområde på 85,00-117,65 %, hvorfor bioækvivalenskrakterierne ikke er opfyldt, og ækvivalens ikke påvist.
- Det blev desuden vurderet, at de fremlagte begrundelser for de observerede forskelle i resultaterne for APSD ikke er acceptable, og at de forelagte argumenter og oplysninger kan give anledning til yderligere betænkeligheder vedrørende kvaliteten af testlægemidlet.

### **Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering**

Budesonide Sun er et lægemiddel til administration i lungerne og består af en inhalationsvæske til nebulisator, suspension, indeholdende det eneste aktive stof i uopløselig form.

På grundlag af de indsendte data var CHMP af den opfattelse, at det var tilfredsstillende påvist, at inhalationsvæskerne til nebulisator, suspension, af test- og referencelægemidlerne har samme kemiske og fysiske karakteristika og samme kvalitative og kvantitative sammensætning, samme polymorfe form af det aktive stof, samme CQA'er, der kan have indvirkning på opløsningen og absorptionen af det aktive stof i lungerne, herunder densitet, viskositet, overfladespænding, genoprettelse af suspension, sedimentationshastighed, pH, osmolalitet, partikelstørrelsesfordeling af suspensionen før nebulisering, med og uden agglomerater og partikelform.

CHMP var af den opfattelse, at der er påvist ækvivalens mellem test- og referencelægemidlet, hvad angår partikelstørrelsesfordelingen, da ansøgeren har påvist egnetheden af Malvern Morphology G3SE-ID, prøvetilberedningen er klart beskrevet, og metoden er fyldestgørende valideret.

Nogle af resultaterne støttede imidlertid ikke ækvivalensen mellem test- og referenceproduktet, hvad angår den sammenlignende bestemmelse af APSD — som er den CQA, der mere end nogen anden parameter gør det muligt at forudsige et produkts aerodynamiske egenskaber, målt med en valideret impaction-metode. Den nedre grænse af 90 %-sikkerhedsintervallet for middelforholdet T/R fandtes at være uden for det acceptable variationsområde på  $\pm 15$  % (85-117,65) for nogle grupperede trin og var under 1 for næsten alle grupperede trin. Da den manglende effekt kun omfatter den nedre grænse af sikkerhedsintervallet, kan der konstateres en systematisk afvigelse, som fører til, at der er en lavere brøkdelt af det aktive stof til rådighed under nebulisering af testproduktet.

Det kan iagttages, at den mængde aktivt stof, der tilbageholdes i ampullerne, er større for testlægemidlet end for referencelægemidlet. Det vurderes derfor, at den mængde aktivt stof, der tilbageholdes på overfladen af ampullerne efter påfyldning af indholdet (fra hætteglasset til nebulisatoren), kan have betydning for den mængde aktivt stof, der nebuliseres. Ansøgeren har fremført, at de iagttagne forskelle i APSD kan tilskrives, at den afgivne dosis fra stikprøverne af

testlægemidlet er lavere end den afgivne dosis fra stikprøverne af referencelægemidlet. Dette kan dog ikke bekræftes, da der ikke er forelagt evidens til støtte for denne hypotese.

Arbejdsgruppen vedrørende kvalitet (QWP) er blevet rådspurgt i forbindelse med denne procedure. QWP konkluderede, at APSD med kaskade-impactor er en egnet metode til at påvise sammenligneligheden af den aerosoliserede suspension. Skønt det blev vedgået, at metoden kan være overdiskriminativ og potentielt kan detektere forskelle, der ikke altid har klinisk relevans, påpegede QWP også, at den øgede fejlrate burde have været taget op på forhånd (f.eks. ved at øge styrken af hypoteserne), og at der ikke kunne accepteres nogen systematisk afvigelse med hensyn til det aktive stof, lægemidlets styrke eller partikelstørrelsesgruppen. Vedrørende de iagttagne forskelle i APSD er virkningen af to potentielle faktorer (dvs. metodens variabilitet og tilbageværende suspension i hætteglasset), der kan være ansvarlig for den iagttagne afvigelse, ikke fuldt undersøgt og diskuteret af ansøgeren. Dette standpunkt tilsluttede CHMP sig.

Ansøgeren har foreslået at anvende overfyldning af inhalationsvæsken til nebulisator, suspension, i ampullerne til testproduktet som korrigerende foranstaltning i forbindelse med de konstaterede kvalitetsproblemer. Indførelse af overfyldning bør imidlertid klart begrundes under den farmaceutiske udvikling og kan ikke være et middel til efterfølgende afhjælpning et kvalitetsproblem, hvorfor CHMP ikke anser denne fremgangsmåde for acceptabel i forbindelse med denne indbringelsesprocedure. I mangel af støttende data genereret med det produkt, der indeholder overfyldningen, kan det desuden ikke konkluderes, at en sådan overfyldning vil resultere i tilsvarende afgivne doser, der hældes ud af ampullerne, og efterfølgende ingen systematisk tendens til et forhold  $T/R < 1$  mellem APSD-værdierne.

Overordnet var det CHMP's opfattelse, at den terapeutiske ækvivalens mellem reference- og testproduktet ikke er godtgjort. Navnlig er det ikke godtgjort, at de aerodynamiske egenskaber af Budesonide Sun svarer til referencelægemidlets, hvorfor det ikke kan udelukkes, at dette vil medføre klinisk relevante forskelle. CHMP fandt som følge heraf, at benefit/risk-forholdet for Budesonide SUN ikke er positivt.

### **Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering efter fornyet overvejelse**

Efter at have modtaget en negativ udtalelse efter afslutningen af indbringelsesproceduren for CHMP i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF har ansøgeren anmodet om fornyet overvejelse af følgende grunde:

For det første, begrundelsen for de observerede forskelle i APSD-bestemmelsen baseret på det højere nettoindhold i referenceproduktet og den deraf følgende begrundelse for at tilpasse den påfyldte mængde; for det andet, de fremlagte begrundelser for de observerede forskelle i resultaterne for APSD støttes af de forelagte studier af dosisorientering; for det tredje, acceptabiliteten af den mellemste og højeste styrke baseret på dosisproportionaliteten med den laveste styrke, for hvilken der er påvist acceptabel APSD-adfærd i forhold til referenceproduktet; for det fjerde, egnetheden af bestemmelsen før og efter nebulisering af ækvivalens af PSD i inhalationsvæsken til nebulisator, suspension, ved hjælp af G31D-morfologi-metoden som surrogat for APSD-bestemmelse med impaction-metoden.

Vedrørende den første begrundelse fandt CHMP det ikke fyldestgørende godtgjort, at de iagttagne forskelle i APSD kan tilskrives, at referencelægemidlets nettoindhold er højest. Justering af den påfyldte mængde er derfor ikke berettiget. Desuden fastholdt CHMP sit oprindelige standpunkt om, at indførelse af en overfyldning bør være klart begrundet under den farmaceutiske udvikling og ikke kan være et middel til efterfølgende at afhjælpe et kvalitetsproblem.

Hvad angår undersøgelsen af orienteringen ved påfyldning, fandt CHMP, at dataene ikke underbygger rationalet om, at større nettopåfyldning for referencelægemidlet forklarer de iagttagne forskelle i APSD-bestemmelse.

Vedrørende den tredje begrundelse for fornyet overvejelse bemærkede CHMP, at resultaterne af APSD for den laveste styrke (0,25 mg/2 ml) tilfredsstillende opfylder alle kravene i vejledningen om ækvivalens af OIP, men det blev konkluderet, at foruden dosisproportionalitet for alle tre styrker burde der kunne påvises sammenlignelig APSD-adfærd for de enkelte styrker af reference- og testlægemidlerne.

Vedrørende den fjerde begrundelse bemærkede CHMP endelig, at PSD-resultaterne for suspensionen i ampullerne kunne anses for ækvivalente, men var ikke enig i, at PSD-resultaterne efter nebulisering opnået ved Malvern Morphology G3SE-ID-teknologi kunne træde i stedet for APSD-vurdering med impactor. PSD-vurderingen efter nebulisering foretaget med Malvern Morphology G3SE-ID-teknologi kan derfor ikke betragtes som et surrogat for APSD-vurdering ved impaction-metoden.

Som konklusion er årsagerne til de observerede forskelle i APSD fortsat usikre, og i kvalitetsmæssig henseende er ikke alle kravene i henhold til vejledningen om ækvivalens af OIP opfyldt. Ved denne fornyede overvejelserprocedure har ansøgeren ikke forelagt nye argumenter eller redegørelser, der begrundet de konstaterede forskelle. I mangel af påvisning af terapeutisk ækvivalens baseret på alle kravene i vejledningen om ækvivalens af OIP fastholder CHMP sin oprindelige konklusion om, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet Budesonide SUN ikke er positivt.

### **Begrundelse for CHMP's udtalelse**

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF
- Udvalget har vurderet alle de af ansøgeren forelagte data vedrørende de indvendinger, der er rejst som en potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed, navnlig dem, der er fremlagt for at underbygge påvisningen af ækvivalens mellem de fysisk-kemiske egenskaber og kvalitetsmæssige egenskaber af henholdsvis reference- og testlægemidlet
- Udvalget bemærkede, at resultaterne af sammenligningen af den aerodynamiske partikelstørrelsesfordeling (APSD) — som er en kritisk kvalitetsegenskab for partiklernes aerodynamiske egenskaber — for nogle grupperede trin faldt uden for det prædefinerede maksimale tilladte variabilitetsinterval på  $\pm 15\%$ . APSD-resultaterne opfyldte derfor ikke kravene i vejledningen til ækvivalens af OIP (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1.), og udvalget fandt derfor, at der ikke er påvist ækvivalens mellem de aerodynamiske egenskaber af Budesonide Sun og referencelægemidlet
- Udvalget tog udtalelsen fra arbejdsgruppen vedrørende kvalitet i betragtning
- Udvalget tog hensyn til ansøgerens forelagte begrundelse for fornyet overvejelse og den efterfølgende vurdering fra (med)rapportørerne
- Samlet set var udvalget af den opfattelse, at de foreliggende data ikke var fyldestgørende til at påvise ækvivalens mellem reference- og testlægemidlet, og at der ikke kunne udelukkes klinisk relevante forskelle

Udvalget finder følgelig, at benefit/risk-forholdet for Budesonide SUN og relaterede navne ikke er positivt.

Udvalget anbefaler derfor afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse for Budesonide SUN og relaterede navne i referencemedlemsstaten og de berørte medlemsstater.