

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Il richiedente Sun Pharmaceuticals ha presentato una domanda ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE, secondo la procedura decentrata per Budesonide SUN 250 microgrammi/2 ml sospensione per nebulizzatore, Budesonide SUN 500 microgrammi/2 ml sospensione per nebulizzatore, Budesonide SUN 1 000 microgrammi/2 ml sospensione per nebulizzatore e denominazioni associate (NL/H/4194/001-003/DC). Il medicinale di riferimento per questa domanda è Pulmicort Respules (250 microgrammi/2 ml, 500 microgrammi/2 ml, 1 000 microgrammi/2 ml) registrato da AstraZeneca. La sospensione per nebulizzatore di budesonide, un glucocorticosteroide con elevata azione antinfiammatoria locale, è un medicinale per inalazione costituito da una sospensione per nebulizzatore contenente il principio attivo in forma insolubile.

Il richiedente ha presentato domanda per le seguenti indicazioni:

- adulti e bambini, in particolare bambini di età pari o superiore a 4 anni, affetti da asma bronchiale, che devono essere trattati con corticosteroidi e per i quali altre forme farmaceutiche locali sono insoddisfacenti o inadatte;
- bambini di età compresa tra 6 mesi e 4 anni con disturbi ricorrenti o persistenti di tosse e/o respiro sibilante, nei quali si sospetta una diagnosi di asma;
- pseudocroup (laringite ipoglottica) molto grave per il quale è indicato il ricovero ospedaliero.

I motivi della procedura di deferimento riguardavano il disaccordo in relazione a quali dati *in vitro* sono considerati essenziali per la valutazione dell'equivalenza tra il medicinale di riferimento e il prodotto in esame per la domanda in questione.

Le linee guida del CHMP sui requisiti di documentazione clinica dei prodotti per inalazione orale (OIP) (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1), alle quali nel seguito si fa riferimento come «linee guida sull'equivalenza OIP», nella sezione 4.3 prescrivono quanto segue: «Per le sospensioni per nebulizzazione l'equivalenza terapeutica deve essere dimostrata mediante studi *in vivo*, a meno che non sia fornita giustificazione per l'uso di altri tipi di studi a dimostrazione dell'equivalenza.» e nella sezione 5.2 prescrivono che «Per le domande abbreviate l'equivalenza terapeutica a un medicinale di riferimento deve essere comprovata. In alcuni casi, l'uso di soli dati comparativi *in vitro*, ottenuti con un metodo accettato (ad esempio impattore/separatore ad urto multistadio), può essere considerato accettabile se il prodotto soddisfa tutti i seguenti criteri (rispetto al prodotto di riferimento)».

I criteri per comprovare l'equivalenza comprendono: principio attivo, forma farmaceutica identica, principio attivo allo stato solido, le differenze qualitative e/o quantitative negli eccipienti non devono influenzare le prestazioni del prodotto e non devono modificarne il profilo di sicurezza, la dose target erogata deve essere simile (entro +/- 15 %) e i confronti tra le distribuzioni aerodinamiche delle dimensioni delle particelle (APSD) del rapporto test/riferimento (T/R) devono rientrare nell'intervallo +/- 15 % (IC al 90 %), con almeno 4 gruppi di stadi. La giustificazione deve essere basata sui siti di deposizione previsti nei polmoni.

Sulla base delle linee guida sull'equivalenza OIP, il richiedente non ha effettuato studi clinici a sostegno della domanda e ha invece fornito i risultati di test *in vitro*.

Tutti i requisiti delle linee guida sono stati soddisfatti, fatta eccezione per il requisito delle prestazioni aerodinamiche del prodotto in esame rispetto al prodotto di riferimento in base allo stadio dell'impattore o gruppo di stadi giustificato. Sono stati testati tutti i dosaggi e sono state osservate differenze per alcuni stadi raggruppati del confronto APSD in quanto gli intervalli di confidenza al 90 % del rapporto T/R non rientravano nell'intervallo di variabilità massimo predefinito ammissibile del +/- 15 % (tra 85 e 117,65).

Per giustificare la differenza osservata, il richiedente ha presentato un'esaustiva caratterizzazione del prodotto in esame e di quello di riferimento. Tutti i test *in vitro* effettuati con il prodotto in esame e di riferimento sotto forma di sospensione per nebulizzazione prima della nebulizzazione hanno dimostrato che le sospensioni per nebulizzatore hanno caratteristiche chimiche e fisiche equivalenti, quali gli stessi attributi critici di qualità (CQA) che potrebbero incidere sulla dissoluzione e sull'assorbimento del principio attivo nei polmoni (tra cui densità, viscosità, tensione superficiale, ritorno in sospensione, tasso di sedimentazione, pH, osmolalità e distribuzione delle dimensioni delle particelle [PSD] delle particelle sospese).

Due Stati membri interessati, nello specifico il Regno Unito e l'Italia, hanno ritenuto che l'equivalenza terapeutica dei prodotti non fosse stata dimostrata per i seguenti motivi:

- Per quanto riguarda la PSD nella sospensione per nebulizzazione prima della nebulizzazione, si è ritenuto che i dati e le informazioni forniti per il metodo utilizzato (Morphology G31D) non siano adeguati a dimostrare l'equivalenza tra il prodotto in esame e quello di riferimento.
- Il confronto APSD tra il prodotto in esame e il riferimento, considerato un attributo critico di qualità, non rientrava nell'intervallo di variabilità massimo predefinito ammissibile 85,00-117,65 % e pertanto i criteri delle linee guida sull'equivalenza OIP non sono stati soddisfatti, cosicché a sua volta l'equivalenza non è stata dimostrata.
- Inoltre, si è ritenuto che le giustificazioni fornite per le differenze osservate in relazione ai risultati APSD non sono accettabili e che le argomentazioni e i dati forniti possono sollevare ulteriori motivi di preoccupazione in relazione alla qualità del prodotto in esame.

Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP

Budesonide Sun è un medicinale destinato alla somministrazione nei polmoni e costituito da una sospensione per nebulizzatore contenente l'unico principio attivo in forma insolubile.

Sulla base dei dati presentati, il CHMP era del parere che fosse adeguatamente dimostrato che le sospensioni per nebulizzatore del prodotto in esame e del riferimento hanno caratteristiche chimiche e fisiche simili, quali la stessa composizione qualitativa e quantitativa, la stessa forma polimorfa del principio attivo, gli stessi CQA che potrebbero esercitare un effetto sulla dissoluzione e sull'assorbimento del principio attivo nei polmoni, tra cui densità, viscosità, tensione superficiale, ritorno in sospensione, tasso di sedimentazione, pH, osmolalità, distribuzione delle dimensioni delle particelle della sospensione prima della nebulizzazione, con e senza agglomerati e forma delle particelle.

Il CHMP era del parere che l'equivalenza tra il prodotto in esame e quello di riferimento in termini di PSD fosse stata dimostrata, poiché il richiedente ha dimostrato l'idoneità della tecnologia Malvern Morphology G3SE-ID, la preparazione del campione è stata descritta chiaramente e il metodo è stato adeguatamente validato.

Tuttavia, alcuni risultati della valutazione comparativa in termini di APSD, ossia il CQA che più di ogni altro parametro consente di prevedere le prestazioni aerodinamiche di un prodotto, misurata mediante un metodo di impatto validato, non forniscono sostegno all'equivalenza tra il prodotto in esame e quello di riferimento. È stato osservato che il lato inferiore dell'IC al 90 % del rapporto T/R medio non rientra nell'intervallo di variabilità accettabile di +/- 15 % (85-117,65) per alcuni stadi raggruppati ed è inferiore a 1 per quasi tutti gli stadi raggruppati. Poiché tali carenze interessano solo il lato inferiore dell'IC, è possibile identificare una deviazione sistematica, con conseguente riduzione della frazione di principio attivo disponibile durante la nebulizzazione per il prodotto in esame.

Si può osservare che la quantità di principio attivo trattenuta nelle fiale per il prodotto in esame è maggiore rispetto a quella del prodotto di riferimento; si ritiene pertanto che la quantità trattenuta sulla superficie delle fiale dopo averne versato il contenuto (dal flacone al nebulizzatore) possa incidere sulla quantità di principio attivo nebulizzato. Il richiedente ha argomentato che le differenze osservate per quanto riguarda l'APSD sono attribuibili al fatto che la dose erogata dei campioni del prodotto in esame è inferiore alla dose erogata dei campioni del prodotto di riferimento. Ciò tuttavia non può essere confermato poiché non sono state presentate prove a sostegno di questa ipotesi.

Nell'ambito di questa procedura è stato consultato il gruppo di lavoro sulla qualità (*Quality Working Party*, QWP). Il QWP ha concluso che la determinazione dell'APSD tramite impattatore a cascata è un metodo idoneo a dimostrare la comparabilità della sospensione aerosolizzata. Pur ammettendo che il metodo può comportare una discriminazione eccessiva ed essere potenzialmente in grado di rilevare differenze che non sempre sono di rilevanza clinica, il QWP ha anche sottolineato che l'aumento del tasso di errore doveva essere affrontato *a priori* (ad esempio aumentando la potenza delle ipotesi) e che non sono accettabili deviazioni sistematiche per quanto riguarda il principio attivo, il dosaggio del prodotto o il gruppo di dimensioni delle particelle. Per quanto riguarda le differenze APSD osservate, l'effetto di due potenziali fattori (ossia variabilità del metodo e sospensione residua nel flacone), che potrebbero essere responsabili della deviazione osservata, non è stato esaminato a fondo né discusso dal richiedente. Questo parere è stato condiviso dal CHMP.

Il richiedente ha proposto l'applicazione di un sovrariempimento della sospensione per nebulizzatore nella fiala del prodotto in esame quale misura correttiva dei problemi di qualità individuati. L'introduzione di un sovrariempimento, tuttavia, deve essere chiaramente giustificata durante la fase di sviluppo di prodotti farmaceutici e non può costituire un mezzo per attenuare *a posteriori* un problema di qualità; questo approccio, pertanto, non è ritenuto accettabile dal CHMP nell'ambito di questa procedura di deferimento. Inoltre, in assenza di dati a sostegno generati con il prodotto sovrariempito, non è possibile concludere che l'applicazione di tale sovrariempimento comporterebbe effettivamente l'erogazione di dosi analoghe dalle fiale e, di conseguenza, nessun trend strutturale del rapporto T/R APSD < 1.

Nel complesso, il CHMP era del parere che l'equivalenza terapeutica tra il prodotto di riferimento e quello in esame non fosse stata dimostrata. In particolare, non è stato provato che le prestazioni aerodinamiche di Budesonide Sun sono equivalenti a quelle del medicinale di riferimento e pertanto non si può escludere che ciò non determinerebbe differenze clinicamente rilevanti. Pertanto, il CHMP ha raggiunto la conclusione che il rapporto rischi/benefici di Budesonide SUN non è favorevole.

Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP dopo il riesame

Avendo ricevuto un parere negativo dopo il completamento della procedura di deferimento del CHMP ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE, il richiedente ha richiesto un riesame sulla base dei seguenti motivi:

In primo luogo, la giustificazione delle differenze osservate nella valutazione APSD sulla base del più elevato contenuto netto del prodotto di riferimento e la conseguente giustificazione della necessità di adeguare il volume di riempimento; in secondo luogo, le giustificazioni fornite per le differenze osservate nei risultati APSD sono corroborate dagli studi sull'effetto dell'orientazione sulla dose erogata; in terzo luogo, l'accettabilità del dosaggio medio e massimo basata sulla proporzionalità alla dose rispetto al dosaggio minimo, per il quale è stato dimostrato un comportamento APSD comparativo accettabile rispetto al prodotto di riferimento; in quarto luogo, l'idoneità della determinazione di PSD simili nella sospensione per nebulizzazione prima e dopo la nebulizzazione con il metodo Morphology G31D come surrogato della valutazione APSD con il metodo di impatto.

Per il primo motivo, il CHMP non ha ritenuto adeguatamente dimostrato che le differenze APSD osservate siano da attribuire al contenuto netto più elevato del prodotto di riferimento e pertanto l'aggiustamento del peso di riempimento non è giustificato. Inoltre, il CHMP ha confermato la propria posizione iniziale, secondo cui l'introduzione di un sovrariempimento deve essere chiaramente giustificata durante lo sviluppo di prodotti farmaceutici e non può costituire un mezzo per attenuare *a posteriori* un problema di qualità.

Per quanto riguarda lo studio sull'orientazione durante la conservazione, il CHMP ha ritenuto che i dati forniti non corroborino l'affermazione secondo cui un contenuto netto più alto per il prodotto di riferimento giustifichi le differenze osservate nella valutazione APSD.

Relativamente al terzo motivo del riesame, il CHMP ha osservato che i risultati APSD per il dosaggio più basso (0,25 mg/2 ml) soddisfano in modo soddisfacente tutti i requisiti indicati nelle linee guida sull'equivalenza OIP; tuttavia si è giunti alla conclusione che, a parte la proporzionalità alla dose di tutti e tre i dosaggi, si dovesse dimostrare un comportamento APSD confrontabile tra i singoli dosaggi del prodotto di riferimento e di quello in esame.

Infine, per il quarto motivo, il CHMP ha osservato che i risultati PSD riguardanti la sospensione nelle fiale possono essere considerati simili, ma non concordava sul fatto che i risultati PSD dopo nebulizzazione ottenuti tramite tecnologia Malvern Morphology G3SE-ID possano sostituire la valutazione APSD tramite impattatore e, pertanto, la valutazione PSD dopo nebulizzazione tramite tecnologia Malvern Morphology G3SE-ID non può essere considerata un surrogato della valutazione APSD con metodo di impatto.

In conclusione, le ragioni delle differenze APSD osservate restano incerte e, dal punto di vista della qualità, non sono stati soddisfatti tutti i requisiti previsti *ai sensi* delle linee guida sull'equivalenza OIP. In questa procedura di riesame il richiedente non ha fornito nuove argomentazioni o spiegazioni atte a giustificare le differenze registrate. In assenza di una dimostrazione dell'equivalenza terapeutica basata su tutti i requisiti delle linee guida sull'equivalenza OIP, il CHMP conferma la propria conclusione iniziale secondo cui il rapporto rischi/benefici del medicinale Budesonide SUN non è favorevole.

Motivi del parere del CHMP

Considerando quanto segue:

- il comitato ha preso in esame il deferimento ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE;
- il comitato ha preso in esame la totalità dei dati presentati dal richiedente in relazione alle obiezioni sollevate come potenziale rischio grave per la salute pubblica, in particolare i dati forniti a sostegno della dimostrazione della similarità tra le proprietà fisio-chimiche e le caratteristiche di qualità del medicinale di riferimento e quelle del medicinale in esame;
- il comitato ha osservato che i risultati del confronto tra le distribuzioni aerodinamiche delle dimensioni delle particelle (APSD), che è un attributo critico di qualità per le prestazioni aerodinamiche delle particelle, non rientravano nell'intervallo di variabilità massimo predefinito ammissibile di +/- 15 % per alcuni stadi raggruppati; i risultati APSD non soddisfacevano quindi i requisiti delle linee guida sull'equivalenza OIP (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1.) e pertanto il comitato era del parere che l'equivalenza tra le prestazioni aerodinamiche di Budesonide Sun e quelle del medicinale di riferimento non fosse stata dimostrata;
- il comitato ha preso in esame la risposta del gruppo di lavoro sulla qualità;

- il comitato ha preso in considerazione i motivi per il riesame presentati dal richiedente e la successiva valutazione da parte dei (co-)relatori;
- nel complesso, il comitato ha ritenuto che i dati disponibili non fossero sufficienti a dimostrare l'equivalenza tra il prodotto di riferimento e quello in esame e che non fosse possibile escludere differenze clinicamente rilevanti;

Di conseguenza, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici di Budesonide SUN e denominazioni associate non sia favorevole.

Il comitato raccomanda pertanto il rifiuto della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di Budesonide SUN e denominazioni associate nello Stato membro di riferimento e in quelli interessati.