

Anexo I
Lista de medicamentos e apresentações

Estado-Membro UE/EEE	Requerente	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands	Budesonid SUN	0,25 mg	suspensão para inalação por nebulização	Via inalatória
Alemanha	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands	Budesonid SUN	0,5 mg	suspensão para inalação por nebulização	Via inalatória
Alemanha	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands	Budesonid SUN	1 mg	suspensão para inalação por nebulização	Via inalatória
Itália	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands	Budesonide SUN	0,125 mg/ml	suspensão para inalação por nebulização	Via inalatória

Estado-Membro UE/EEE	Requerente	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Itália	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands	Budesonide SUN	0,25 mg/ml	suspensão para inalação por nebulização	Via inalatória
Itália	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands	Budesonide SUN	0,5 mg/ml	suspensão para inalação por nebulização	Via inalatória
Países Baixos	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands	Budesonide SUN	250 microgramas/2 ml	suspensão para inalação por nebulização	Via inalatória
Países Baixos	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands	Budesonide SUN	500 microgramas/2 ml	suspensão para inalação por nebulização	Via inalatória

Estado-Membro UE/EEE	Requerente	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Países Baixos	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands	Budesonide SUN	1000 microgramas/2 ml	suspensão para inalação por nebulização	Via inalatória
Polónia	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands	Budezonid SUN	0,125 mg/ml	suspensão para inalação por nebulização	Via inalatória
Polónia	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands	Budezonid SUN	0,25 mg/ml	suspensão para inalação por nebulização	Via inalatória
Polónia	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands	Budezonid SUN	0,5 mg/ml	suspensão para inalação por nebulização	Via inalatória

Estado-Membro UE/EEE	Requerente	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Espanha	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands	Budesónida SUN	0,25 mg/ml	suspensão para inalação por nebulização	Via inalatória
Espanha	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands	Budesónida SUN	0,5 mg/ml	suspensão para inalação por nebulização	Via inalatória
Suécia	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands	Budesonid SUN	0,125 mg/ml	suspensão para inalação por nebulização	Via inalatória
Suécia	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands	Budesonid SUN	0,25 mg/ml	suspensão para inalação por nebulização	Via inalatória

Estado-Membro UE/EEE	Requerente	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Suécia	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands	Budesonid SUN	0,5 mg/ml	suspensão para inalação por nebulização	Via inalatória
Reino Unido	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands	Budesonide	0,125 mg/ml	suspensão para inalação por nebulização	Via inalatória
Reino Unido	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands	Budesonide	0,25 mg/ml	suspensão para inalação por nebulização	Via inalatória
Reino Unido	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp The Netherlands	Budesonide	0,5 mg/ml	suspensão para inalação por nebulização	Via inalatória

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

O requerente Sun Pharmaceuticals submeteu um pedido de acordo com o artigo 10, n.º 3, da Diretiva 2001/83/CE ao abrigo do procedimento descentralizado para Budesonida SUN 250 microgramas/2 ml suspensão para inalação por nebulização, Budesonida SUN 500 microgramas/2 ml suspensão para inalação por nebulização, Budesonida SUN 1000 microgramas/2 ml suspensão para inalação por nebulização e nomes associados (NL/H/4194/001-003/DC). O medicamento de referência para este pedido é o Pulmicort Respules (250 microgramas/2 ml, 500 microgramas/2 ml, 1000 microgramas/2 ml) registado pela AstraZeneca. Budesonida suspensão para inalação por nebulização, que é um glucocorticoide com elevada ação anti-inflamatória local, é um medicamento para inalação que consiste numa suspensão para inalação por nebulização contendo a substância ativa na forma insolúvel.

O requerente submeteu o pedido para as indicações em baixo:

- adultos e crianças, em particular crianças com idade igual ou superior a 4 anos, com asma brônquica, que devem ser tratados com corticosteroides e para os quais as outras formas farmacêuticas tópicas são insatisfatórias ou inadequadas.
- crianças com idades entre os 6 meses e os 4 anos com queixas recorrentes ou persistentes de tosse e/ou sibilo, nas quais se suspeita de um diagnóstico de asma.
- pseudocrupe (laringite subglótica) muito grave, com indicação de hospitalização.

Os fundamentos para o procedimento de consulta foram desentendimentos relativamente a que dados *in vitro* são considerados essenciais para a avaliação da equivalência entre os medicamentos de referência em teste neste pedido.

A *Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1)* do CHMP, doravante referida como "Orientação de equivalência OIP", indica, na Secção 4.3 que: "*Para as suspensões para inalação por nebulização, a equivalência terapêutica deve ser demonstrada através de estudos in vivo, exceto se for apresentada justificação para a utilização de outros tipos de estudos para demonstração de equivalência.*" e, na Secção 5.2, que "*Para aplicações terapêuticas abreviadas, a equivalência terapêutica a um medicamento de referência tem que ser substanciada. Nalguns casos, a utilização de apenas dados comparativos in vitro, obtidos a partir de um método aceite (por exemplo, impactor/"impinger" multi-andar) pode ser considerada aceitável se o produto satisfizer todos os critérios que se seguem (comparativamente ao medicamento de referência)*".

Os critérios para substanciar a equivalência incluem: substância ativa, forma farmacêutica idêntica, substância ativa no estado sólido, as diferenças qualitativas e/ou quantitativas nos excipientes não devem influenciar o desempenho do medicamento e não devem alterar o seu perfil de segurança, uma dose-alvo semelhante administrada deve ser similar (intervalo de $\pm 15\%$) e as comparações em termos de distribuição aerodinâmica do tamanho das partículas (*aerodynamic particle size distribution*, APSD) do quociente teste/referência (T/R) deve estar no intervalo de $\pm 15\%$ (IC de 90%), com pelo menos 4 grupos de andares. A justificação deve ter por base os locais de deposição pulmonar esperados.

Com base na orientação de equivalência OIP, o requerente não efetuou quaisquer estudos clínicos para sustentar o pedido, tendo, em vez disso, apresentado resultados de testes *in vitro*.

Todos os requisitos das orientações foram cumpridos, exceto o requisito de desempenho aerodinâmico do medicamento em teste comparativamente ao do medicamento de referência efetuado por andar do impactor ou por grupo de andares justificado. Foram testadas todas as dosagens, tendo sido observadas diferenças para alguns andares agrupados da comparação de APSD, já que o quociente T/R

com intervalo de confiança de 90% ficou fora do intervalo máximo de variabilidade pré-definido permitido de $\pm 15\%$ (85-117,65).

A fim de justificar a diferença observada, o requerente apresentou uma caracterização exaustiva dos medicamentos em teste e de referência. Todos os testes *in vitro* efetuados com os medicamentos de teste e de referência enquanto suspensão para inalação por nebulização antes da nebulização demonstraram que as suspensões do nebulizador possuem características físico-químicas equivalentes, como os mesmos atributos críticos de qualidade (*critical quality attributes, CQA*) passíveis de afetar a dissolução e absorção da substância ativa nos pulmões (incluindo densidade, viscosidade, tensão superficial, ressuspendibilidade, velocidade de sedimentação, pH, osmolalidade e distribuição do tamanho de partículas [*particle size distribution, PSD*] das partículas em suspensão).

Dois Estados-Membros envolvidos (EME), nomeadamente o Reino Unido e Itália, consideraram que a equivalência terapêutica do medicamento não foi demonstrada pelos seguintes motivos:

- Relativamente à PSD na suspensão para inalação por nebulização antes da nebulização, foi considerado que os dados e as informações apresentadas para o método utilizado (Morphology G31D) não são adequados para demonstrar equivalência entre os medicamentos em teste e de referência.
- A comparação da APSD entre teste e referência, que é considerada um CQA, ficou fora do intervalo máximo de variabilidade pré-definido permitido de 85,00-117,65% e, portanto, os critérios da orientação de equivalência OIP não são cumpridos, pelo que a equivalência não foi demonstrada.
- Mais ainda, foi considerado que as justificações apresentadas para as diferenças observadas nos resultados da APSD não são aceitáveis e que os argumentos e dados apresentados podem levantar preocupações adicionais relativamente à qualidade do medicamento em teste.

Resumo da avaliação científica pelo CHMP

Budesonida Sun é um medicamento que se destina a ser administrado nos pulmões e consiste numa suspensão para inalação por nebulização contendo apenas a substância ativa na forma insolúvel.

Com base nos dados submetidos, o CHMP foi de opinião que foi adequadamente demonstrado que as suspensões para inalação por nebulização dos medicamentos em teste e de referência possuem características físico-químicas semelhantes, como a mesma composição qualitativa e quantitativa, a mesma forma polimórfica da substância ativa, os mesmos CQA suscetíveis de afetar a dissolução e absorção da substância ativa nos pulmões, incluindo densidade, viscosidade, tensão superficial, ressuspendibilidade, velocidade de sedimentação, pH, osmolalidade, distribuição do tamanho de partículas da suspensão antes da nebulização, com ou sem aglomerados e forma das partículas.

O CHMP foi de opinião que a equivalência entre o medicamento em teste e o de referência em termos de PSD foi demonstrada, uma vez que o requerente demonstrou a adequabilidade do Malvern Morphology G3SE-ID: a preparação da amostra foi descrita claramente e o método foi adequadamente validado.

Contudo, alguns dos resultados da avaliação comparativa em termos de APSD, que é o CQA que, mais do que qualquer outro parâmetro, permite prever o desempenho aerodinâmico de um produto medido através de um método de impacto validado, não sustentaram a equivalência entre o medicamento em teste e o de referência. Observou-se que o extremo inferior do IC de 90% do quociente T/R médio ficou fora do intervalo aceitável de variabilidade de $\pm 15\%$ (85-117,65) para alguns andares agrupados e é inferior a 1 para quase todos os andares agrupados. Uma vez que as deficiências ocorrem apenas no extremo inferior do IC, pode ser identificado um desvio sistemático, resultando numa menor fração de substância ativa disponível durante a nebulização para o medicamento em teste.

Pode observar-se que a quantidade de substância ativa retida nas ampolas é maior para o medicamento em teste do que para o de referência e, portanto, considera-se que a quantidade retida na superfície das ampolas depois de esvaziar o seu conteúdo (do frasco para o nebulizador) pode ter impacto na quantidade de substância ativa nebulizada. Foi argumentado pelo requerente que as diferenças observadas na APSD podem ser atribuídas ao facto de a dose dispensada pelas amostras do medicamento em teste é inferior à dose dispensada pelas amostras do medicamento de referência. Contudo, isto não pode ser confirmado uma vez que não foram submetidas evidências que sustentassem esta hipótese.

O Grupo de Trabalho da Qualidade (*Quality Working Party*, QWP) foi consultado no contexto deste procedimento. O QWP concluiu que a APSD determinada por impactor em cascata é um método adequado para demonstrar a comparabilidade da suspensão aerossolizada. Embora tenha sido aceite que o método pode ser excessivamente discriminatório e que poderá potencialmente detetar diferenças que nem sempre possuem relevância clínica, o QWP salientou também que a taxa de erro aumentada devia ter sido abordada *a priori* (por exemplo, aumentando a potência das hipóteses) e que não devem ser aceites desvios sistemáticos da substância ativa, dosagem do medicamento ou grupo de tamanho de partículas. Em relação às diferenças observadas da APSD, o impacto de dois fatores potenciais (ou seja, a variabilidade do método e a suspensão residual no frasco) que poderiam ser responsáveis pelo desvio observado não foi totalmente investigado e discutido pelo requerente. Esta posição foi ratificada pelo CHMP.

O requerente propôs aplicar um sobre-enchimento de suspensão para inalação por nebulização na ampola do medicamento em teste como ação corretiva para os problemas de qualidade identificados. Contudo, a introdução de um sobre-enchimento deve ser claramente justificada durante o desenvolvimento farmacêutico e não pode ser um meio de mitigar um problema de qualidade *a posteriori*, pelo que esta abordagem não é considerada aceitável pelo CHMP no contexto deste procedimento de consulta. Além disso, na ausência de dados de sustentação gerados com o medicamento contendo o sobre-enchimento, não pode ser concluído que a aplicação desse sobre-enchimento resultasse de facto na dispensa de doses semelhantes a partir das ampolas e na subsequente ausência de tendência estrutural do quociente T/R de APSD <1 .

No geral, o CHMP foi de opinião que a equivalência terapêutica entre o medicamento em teste e o de referência não foi demonstrada. Em particular, não foi provado que o desempenho aerodinâmico de Budesonida SUN fosse equivalente ao do medicamento de referência e, portanto, não pode ser excluído que isso não desse origem a diferenças clinicamente relevantes. Por conseguinte, o CHMP concluiu que a relação benefício-risco de Budesonida SUN não é favorável.

Resumo da avaliação científica pelo CHMP após reapreciação

Tendo obtido uma opinião negativa após a conclusão do procedimento de consulta nos termos do artigo 29.º, n.º 4, da Diretiva 2001/83/CE, o requerente solicitou uma reapreciação com base nos seguintes fundamentos:

Primeiro, a justificação para as diferenças observadas na avaliação da APSD com base num maior conteúdo líquido do medicamento de referência e a decorrente justificação para ajustar o volume de enchimento; segundo, as justificações apresentadas para as diferenças observadas nos resultados de APSD são bem sustentadas pelos estudos de orientação de dose dispensada; terceiro, a aceitabilidade das dosagens intermédia e mais elevada com base na proporcionalidade posológica relativamente à dosagem mais baixa, para a qual foi demonstrado um comportamento comparativo aceitável em termos de APSD relativamente ao medicamento de referência; quarto, a adequabilidade da determinação de uma PSD aceitável na suspensão para inalação por nebulização antes e depois da nebulização pelo método Morphology G31D como substituto para a avaliação da APSD pelo método de impacto.

Relativamente ao primeiro fundamento, o CHMP não considerou que tivesse sido adequadamente demonstrado que as diferenças observadas na APSD sejam atribuídas ao conteúdo líquido superior do medicamento de referência e, portanto, o ajuste do peso de enchimento não é justificado. Além disso, o CHMP confirmou a sua posição inicial de que a introdução de um sobre-enchimento deveria ter sido claramente justificada durante o desenvolvimento farmacêutico e não pode ser um meio de mitigar *a posteriori* um problema de qualidade.

Relativamente ao estudo de orientação de conservação, o CHMP considerou que os dados apresentados não fundamentam o raciocínio de que o enchimento líquido superior do medicamento de referência seja responsável pelas diferenças observadas na avaliação da APSD.

No que respeita ao terceiro fundamento da reapreciação, o CHMP observou que os resultados da APSD para a dosagem mais baixa (0,25 mg/2 ml) cumprem satisfatoriamente todos os requisitos dispostos na orientação de equivalência OIP; contudo, concluiu-se que, além da proporcionalidade posológica das três dosagens, deve ser demonstrado um comportamento APSD comparável entre cada dosagem para os medicamentos em teste e de referência.

Por fim, para o quarto fundamento, o CHMP observou que os resultados da PSD, referentes à suspensão contida nas ampolas, podem ser considerados similares, mas não concordou em que os resultados de PSD após nebulização obtida pela tecnologia Malvern Morphology G3SE-ID possam substituir a avaliação da APSD feita com um impactor e, portanto, a avaliação da PSD após nebulização obtida pela tecnologia Malvern Morphology G3SE-ID não pode ser considerada um substituto da avaliação da APSD pelo método de impacto.

Concluindo, os motivos para as diferenças de APSD observadas permanecem incertos e, sob o ponto de vista da qualidade, nem todos os requisitos de acordo com a orientação de equivalência OIP foram cumpridos. Neste processo de reapreciação, não foram apresentados pelo requerente quaisquer argumentos ou explicações novos para justificar as diferenças registadas. Na ausência de demonstração de equivalência terapêutica com base em todos os requisitos da orientação de equivalência OIP, o CHMP confirma a sua conclusão inicial de que a relação benefício-risco do medicamento Budesonida SUN não é favorável.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando que:

- O Comité considerou o procedimento de consulta nos termos do artigo 29.º, n.º 4, da Diretiva 2001/83/CE;
- O Comité considerou a totalidade dos dados submetidos pelo requerente relativamente às objeções levantadas como potenciais riscos graves para a saúde pública, em particular os dados apresentados em defesa da demonstração de similaridade entre as características físico-químicas e de qualidade do medicamento de referência e do medicamento em teste;
- O Comité observou que os resultados da comparação da distribuição aerodinâmica do tamanho das partículas (APSD), que é um critério de qualidade crítico para o desempenho aerodinâmico das partículas, ficou fora do intervalo máximo pré-definido de variabilidade permitido de $\pm 15\%$ para alguns andares agrupados, pelo que os resultados de APSD não cumpriram os requisitos da orientação de equivalência OIP (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1.). Por este motivo, o Comité foi de opinião que a equivalência do desempenho aerodinâmico de Budesonida SUN relativamente à do medicamento de referência não foi provada;
- O Comité considerou a resposta do Grupo de Trabalho da Qualidade;

- O Comité teve em consideração os fundamentos para reapreciação submetidos pelo requerente e a subsequente avaliação feita pelos (Co-)Relatores;
- Com base nos pontos anteriores, o Comité foi de opinião que os dados disponíveis não foram suficientes para demonstrar a equivalência entre os medicamentos em teste e de referência e que não podem ser excluídas diferenças clinicamente relevantes;

Consequentemente, o Comité considera que a relação benefício-risco de Budesonida SUN e nomes associados não é favorável.

Por conseguinte, o Comité recomenda a recusa da autorização de introdução no mercado de Budesonida SUN nos Estados-Membros de referência e nos Estados-Membros envolvidos.