

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΗΝ
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΡΗΣΗΣ, ΤΟΥΣ
ΑΙΤΟΥΝΤΕΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτών</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u> <u>Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικό-τητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Περιεχόμενο (συγκέντρωση)</u>
Βέλγιο		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Γερμανία	Salbutamol Sandoz 100μg Aërosol, suspensie	100 μg/δόση	Εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση	Χρήση δια εισπνοής	
Δανία		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Γερμανία	Salbutamol Sandoz	100 μg/δόση	Εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση	Χρήση δια εισπνοής	
Εσθονία		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Γερμανία	Salbutamol Sandoz 100 mikrogrammi/annus es	100 μg/δόση	Εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση	Χρήση δια εισπνοής	
Φινλανδία		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Γερμανία	Salbutamol Sandoz	100 μg/δόση	Εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση	Χρήση δια εισπνοής	
Γερμανία		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Γερμανία	Salbutamol Sandoz 100 mikrogramm Dosieraerosol Druckgasinhalation, Suspension	100 μg/δόση	Εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση	Χρήση δια εισπνοής	
Ελλάδα		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Γερμανία	Salbutamol/Sandoz	100 μg/δόση	Εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση	Χρήση δια εισπνοής	
Ουγγαρία		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Γερμανία	Salbutamol Sandoz 100 μg túlnyomásos inhalációs szuszpenzió	100 μg/δόση	Εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση	Χρήση δια εισπνοής	
Ιταλία		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen	Salbutamolo Sandoz 100 mcg sospensione	100 μg/δόση	Εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση	Χρήση δια εισπνοής	

		Γερμανία	pressurizzata per				
Λετονία		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Γερμανία	Salbutamol Sandoz 100 microgrami/aerosols inhalacijam, suspensija	100 µg/δόση	Εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση	Χρήση δια εισπνοής	
Λιθουανία		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Γερμανία	Solbutamol Sandoz 100 mikrogramu dozeje suslegta inhaliacine suspensija	100 µg/δόση	Εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση	Χρήση δια εισπνοής	
Ολλανδία		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Γερμανία	Salbutamol Sandoz aërosol 100 µg/dosis, aërosol, suspensie 100 microgram per dosis	100 µg/δόση	Εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση	Χρήση δια εισπνοής	
Νορβηγία		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Γερμανία	Salbutamol Sandoz	100 µg/δόση	Εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση	Χρήση δια εισπνοής	
Πολωνία		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Γερμανία	SalbuLEK	100 µg/δόση	Εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση	Χρήση δια εισπνοής	
Πορτογαλία		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Γερμανία	Salbutamol Sandoz	100 µg/δόση	Εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση	Χρήση δια εισπνοής	
Σλοβενία		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Γερμανία	Salbutamol Lek 100 mikrogramov inhalacijska suspensija pod tlakom	100 µg/δόση	Εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση	Χρήση δια εισπνοής	

Ισπανία		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Γερμανία	Salbutamol Sandoz 100 mcg/dosis suspensión para inhalación en envase a presión EFG	100 µg/δόση	Εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση	Χρήση δια εισπνοής	
Σουηδία		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Γερμανία	Sabumalin	100 µg/δόση	Εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση	Χρήση δια εισπνοής	
Ηνωμένο Βασίλειο		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Γερμανία	Salbutamol 100 microgram per actuation pressurised inhalation, suspension	100 µg/δόση	Εναιώρημα για εισπνοή υπό πίεση	Χρήση δια εισπνοής	

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ SABUMALIN ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΑΦΩΝ ΟΝΟΜΑΣΙΩΝ (ΒΛ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι)

Το Sabumalin είναι βαθμονομημένο δοσόμετρο εισπνοής αερολύματος που περιέχει εναιώρημα θειικής σαλβουταμόλης 100 μg/σπρέι και HFA 134a ως προωθητικό μέσο. Οι αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας υποβλήθηκαν με τη μορφή υβριδικών αιτήσεων βάσει του άρθρου 10 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, ενώ προϊόν αναφοράς για την ΕΕ είναι το Sultanol Dosier-Aerosol 100 μg/δόση, Druckgasinhalation, εναιώρημα, (GlaxoSmithKline). Στην SE, το προϊόν αναφοράς είναι το Ventoline Evohaler, 0,1 mg/δόση (GlaxoSmithKline AB). Η ένδειξη για την οποία υποβάλλεται αίτηση είναι «Συμπτωματική θεραπεία βρογχοσυστολής λόγω βρογχικού άσθματος, χρόνιας βρογχίτιδας, χρόνιας αποφρακτικής πνευμονικής νόσου (COPD) και εμφυσήματος. Προφύλαξη από άσθμα προκαλούμενο από άσκηση και αλλεργιογόνο άσθμα.» Ο αιτών υπέβαλλε τεκμηρίωση φαρμακευτικής και κλινικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, ωστόσο ορισμένα κράτη μέλη έκριναν ότι το προϊόν δεν μπορεί να εγκριθεί με βάση μόνο τα υποβληθέντα in vitro στοιχεία. Υπήρξαν σοβαρές ενστάσεις και, καθώς δεν κατέστη εφικτή η επίλυση των κύριων ζητημάτων αναφορικά με την ποιότητα (in vitro ισοδυναμία προς το προϊόν αναφοράς) και την ανεπάρκεια των κλινικών μελετών, η διαδικασία παραπέμφθηκε στην CHMP από ορισμένα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη που εξέφρασαν ενστάσεις.

Κρίσιμη αξιολόγηση

Η CHMP κατάρτισε κατάλογο ερωτημάτων συνοψίζοντας ορισμένα εκκρεμούντα ζητήματα που έπρεπε να απαντηθούν και να στοιχειοθετηθούν από τον αιτούντα. Η CHMP, αφού αξιολόγησε την απάντηση του αιτούντος στον κατάλογο ερωτημάτων της, έκρινε ότι οι διευκρινίσεις που δόθηκαν δεν υποστηρίζουν τη συγκρισιμότητα του προϊόντος του αιτούντος με το προϊόν αναφοράς. Τα στοιχεία που υποβλήθηκαν σχετικά με την κατανομή των σωματιδίων κατά μέγεθος δεν επέτρεπαν την πρόβλεψη του μοντέλου εναπόθεσης στους πνεύμονες που επηρέαζε την κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, ενώ η αεροδυναμική κατανομή των σωματιδίων κατά μέγεθος διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο προϊόντων. Η CHMP έκρινε ότι το προϊόν για το οποίο υποβλήθηκε αίτηση δεν εμφάνιζε επαρκείς ομοιότητες με το προϊόν αναφοράς οι οποίες να θεμελιώνουν θεραπευτική ισοδυναμία όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια και γι' αυτό κατάρτισε κατάλογο επτά εκκρεμούντων ζητημάτων που έπρεπε να διευκρινιστούν από τον αιτούντα.

Ερώτημα 1 - Ο αιτών πρέπει να παράσχει το πρωτόκολλο των in vitro συγκρίσεων των κατανομών των σωματιδίων ανάλογα με το μέγεθος σε ξηρές συνθήκες, σε υγρές συνθήκες και με αποστάτη, στο οποίο πρέπει να υπάρχουν προκαθορισμένες όλες οι σχετικές πληροφορίες π.χ. στόχος, μέγεθος δείγματος που απαιτείται προκειμένου να αποδειχθεί η ισοδυναμία στις προδιαγεγραμμένες ομάδες βαθμίδων εντός προκαθορισμένου αποδεκτού εύρους, προκαθορισμένες παρτίδες και προκαθορισμένες στατιστικές μέθοδοι. Ομοίως, πρέπει να παρασχεθεί η τελική έκθεση για τις τρεις συγκρίσεις, η οποία πρέπει να αναφέρει τις ημερομηνίες της μελέτης, τα αναπεξέργαστα δεδομένα και τα αποτελέσματα της μελέτης, καθώς και το αντίστοιχο πιστοποιητικό διασφάλισης ποιότητας.

Ο αιτών ανέφερε ότι δεν είχε θεσπίσει πρωτόκολλο πριν από τη διεξαγωγή της in vitro σύγκρισης, αλλά ότι είχε χρησιμοποιήσει εσωτερικά έγγραφα με προκαθορισμένα κριτήρια, καθώς και ότι οι παρτίδες του προϊόντος δοκιμής υποβλήθηκαν σε έλεγχο διάθεσης και σταθερότητας με βάση τα πρωτόκολλα του τμήματος ποιοτικού ελέγχου. Ο αιτών υπέβαλε επιμέρους, ειδικά για κάθε ζήτημα πρωτόκολλα για το προϊόν δοκιμής και τα γενόσημα προϊόντα, καταδεικνύοντας ότι η προσέγγιση για την απόδειξη της ισοδυναμίας in vitro ακολουθούσε προγραμματισμένη και στέρεη διαδικασία. Επιπλέον, ο αιτών υπέβαλε ένα ενοποιημένο τελικό πρωτόκολλο το οποίο αποτελούνταν από όλα τα επιμέρους πρωτόκολλα που καταρτίστηκε αναδρομικά, καθώς και έκθεση που συντάχθηκε αναδρομικά με βάση όλες τις σχετικές εκθέσεις επί της μελέτης, συμπεριλαμβανομένων των ανεπεξέργαστων δεδομένων και των αποτελεσμάτων της μελέτης.

Η CHMP έλαβε υπόψη την απάντηση του αιτούντος αλλά έκρινε ότι τα δεδομένα δεν είχαν αναλυθεί σύμφωνα με τις μεθοδολογικές απαιτήσεις που προβλέπονται για τις κλινικές συγκρίσεις. Από το νέο επίσημο πρωτόκολλο για την αναδρομική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε και από τη νέα τελική έκθεση για τα in vitro στοιχεία προέκυψε ότι, για τη βαθμίδα 0, τη βαθμίδα 1 και τη βαθμίδα 2, το CI (διάστημα εμπιστοσύνης) του 90% βρισκόταν εκτός του αποδεκτού εύρους της τάξης του 15% ή του 20%, ενώ για τη βαθμίδα 3, το CI του 90% βρισκόταν εντός του αποδεκτού εύρους της τάξης του 20% αλλά εκτός του αποδεκτού εύρους της τάξης του 15%. Η CHMP δεν συμφώνησε ότι αυτή η ποσότητα φαρμάκου είναι πολύ μικρή για να είναι υπολογίσιμη και, επιπλέον, δεν μπορούσε να υποστηρίξει τον ισχυρισμό του αιτούντος ότι η βαθμίδα 1 αφορά αποκλειστικά την ασφάλεια. Η χρησιμοποιούμενη μέθοδος ομαδοποίησης και η προσθήκη αποστάτη μπορούσαν ενδεχομένως να συγκαλύψουν ποιοτικές διαφορές μεταξύ των δύο προϊόντων. Ως εκ τούτου, η CHMP έκρινε ότι για την επιβεβαίωση της θεραπευτικής ισοδυναμίας ήταν απαραίτητα in vivo στοιχεία.

Ερώτημα 2 - Η αιτιολόγηση του τρόπου ομαδοποίησης των βαθμίδων που επιλέχθηκε από τον αιτούντα δεν είναι αποδεκτή. Ο αιτών πρέπει να αιτιολογήσει:

- α. Γιατί η σύγκριση όλων των επιμέρους βαθμίδων δεν είναι πιο επιλεκτική με στόχο την ανίχνευση των συναφών από κλινικής άποψης διαφορών μεταξύ των συνθέσεων.*
- β. Γιατί τα σωματίδια μεγέθους 6 μm ή έως 8 μm , που εναποτίθενται στη βαθμίδα 1, εξετάζονται μόνο ως προς την ασφάλεια.*
- γ. Ο αιτών πρέπει να διευκρινίσει γιατί ομαδοποιούνται τα εύρη μεγέθους των σωματιδίων που εναποτίθενται στους μεγάλους ενδοθωρακικούς αεραγωγούς αντί να εξετάζονται όσο το δυνατόν ακριβέστερα και λεπτομερέστερα με τη βοήθεια όσο το δυνατόν περισσότερων κατηγοριών (βαθμίδων).*

Ο αιτών υπέβαλε in vitro στοιχεία προκειμένου να καταδείξει την in vitro ισοδυναμία μεταξύ του προϊόντος δοκιμής και του προϊόντος αναφοράς, ενώ παρουσίασε λόγους ομαδοποίησης των δεδομένων, συμπεριλαμβανομένης μιας δεύτερης ομαδοποίησης με τη χρήση των ακόλουθων κατηγοριοποιημένων βαθμίδων: Φάρυγγας χωριστά (στοματοφαρυγγική εναπόθεση και κατ' επέκταση ποσότητα που καταπίνεται), Ομαδοποίηση 1: βαθμίδα 0, 1 και 2 (μεγάλα μη εισπνεόμενα σωματίδια που εναποτίθενται στον άνω αεραγωγό, τα οποία μπορούν να παραβλεφθούν ως κλινικά ασήμαντα), Ομαδοποίηση 2: βαθμίδα 3, 4 και 5 (δόση μικροσωματιδίων (FPD) μεταξύ 1,1 και 4,5 μm που εναποτίθεται στους βρόγχους και είναι προγνωστική της in vivo βρογχοδιασταλτικής αποτελεσματικότητας και της C_{max} (πρώιμη πνευμονική βιοδιαθεσιμότητα) και Ομαδοποίηση 3: βαθμίδα 6, 7 και φίλτρο (υπέρλεπτα σωματίδια που εναποτίθενται στις κυψελίδες). Τα σωματίδια $>4,5 \mu\text{m}$ καταπίνονται και η συμβολή τους στην πρώιμη συστηματική βιοδιαθεσιμότητα (ως C_{max}) και στα μέγιστα ανεπιθύμητα συμβάντα της εισπνεόμενης σαλβουταμόλης είναι αμελητέα. Ο αιτών ανέφερε ότι τα in vitro στοιχεία που παρουσιάστηκαν μπορούν να είναι προγνωστικά της φαρμακοκινητικής βιοϊσοδυναμίας για τη C_{max} και για τις μέγιστες επιδράσεις του β_2 -αδρενεργικού υποδοχέα τόσο στους αεραγωγούς όσο και σε συστηματικό επίπεδο, οι οποίες καθορίζονται κατά κύριο λόγο από την πνευμονική βιοδιαθεσιμότητα.

α) Ο αιτών παρέπεμψε στο σχέδιο της κατευθυντήριας γραμμής του EMEA για τα εισπνεόμενα από το στόμα προϊόντα, το οποίο επιτρέπει την ομαδοποίηση των διάφορων βαθμίδων του κρουστικού διαχωριστήρα Andersen. Το μέγεθος των σωματιδίων θεωρείται ως ένα από τα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά που επηρεάζουν την εναπόθεση στην αναπνευστική οδό και το μέγεθος μπορεί να καθοριστεί με τη βοήθεια των μετρήσεων του κρουστικού διαχωριστήρα, παρόλο που η in vitro σύγκριση πρέπει να πραγματοποιείται ανά βαθμίδα του διαχωριστήρα ή ανά αιτιολογημένες ομάδες βαθμίδων, συναφείς ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια. Ο λόγος ομαδοποίησης των βαθμίδων είναι η επιλεκτικότητα όσον αφορά την εναπόθεση στους πνεύμονες, ενώ η μέτρηση του μεγέθους των σωματιδίων με όργανο όπως ο κρουστικός διαχωριστήρας είναι ένας τρόπος να εξαχθούν πληροφορίες για το μέγεθος των σωματιδίων του φαρμάκου σε μορφή αερολύματος και για την κατανομή του μεγέθους των σωματιδίων. Η ποσότητα της σαλβουταμόλης που εναποτίθεται στους πνεύμονες ή σε ορισμένες περιοχές των πνευμόνων έχει κλινική συνάφεια και, κατά συνέπεια,

οι επιμέρους βαθμίδες του διαχωριστήρα αντιπροσωπεύουν συγκεκριμένο μέγεθος ή εύρος μεγέθους σωματιδίων που συσχετίζεται με το σημείο εναπόθεσης. Ωστόσο, για ορισμένες ουσίες, η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια δεν αντιστοιχίζεται σε συγκεκριμένη βαθμίδα, αλλά σε εύρος βαθμίδων και, επομένως, από τη σύγκριση των επιμέρους βαθμίδων δεν μπορούν να ανιχνευθούν οι συναφείς από κλινικής άποψης διαφορές μεταξύ των συνθέσεων.

β) Ο αιτών όντως θεώρησε ότι η ποσότητα των εισπνεόμενων σωματιδίων $<4,7 \mu\text{m}$ είναι αυτή που θα καθορίσει εν τέλει τη βρογχοδιασταλτική αποτελεσματικότητα, ιδίως για τις βαθμίδες 3/4/5 (δηλαδή για σωματίδια μεγέθους 1,1-4,7 μm) που αντιστοιχούν σε εναπόθεση στους βρόγχους, όπου εντοπίζονται οι β_2 -αδρενεργικοί υποδοχείς των λείων μυών των αεραγωγών. Η ποσότητα σαλβουταμόλης που κρούεται στις βαθμίδες που καλύπτουν φάρυγγα/0/1/2 δεν είναι εισπνεύσιμη (δηλαδή $>4,7 \mu\text{m}$) και αντιστοιχεί σε μεγαλύτερα σωματίδια τα οποία εναποτίθενται στον στοματοφάρυγγα (βαθμίδα λαιμού) και στον άνω αεραγωγό (βαθμίδες 0/1/2). Από φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές μελέτες προκύπτει ότι το κλάσμα των στοματοφαρυγγικών εναποθέσεων που καταπίνεται συμβάλλει σε αμελητέο βαθμό στην πρώιμη συστηματική βιοδιαθεσιμότητα και στις μέγιστες ανεπιθύμητες ενέργειες της εισπνεόμενης σαλβουταμόλης, καθώς και ότι η άμεση απορρόφηση από τον στοματοφάρυγγα είναι αμελητέα.

γ) Η ομαδοποίηση των βαθμίδων αιτιολογείται με βάση την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, λαμβανομένων υπόψη των ιδιαιτεροτήτων της σαλβουταμόλης και του σημείου δράσης της. Σύμφωνα με τον αιτούντα, από τη σύγκριση των αποτελεσμάτων για τις διαφορετικές προσεγγίσεις (επιμέρους βαθμίδες 3, 4 και 5 σε αντιπαράβολή με τις ομαδοποιημένες βαθμίδες 3/4/5) προκύπτει ότι, με εξαίρεση τη βαθμίδα 3 (κάτω από το όριο του -15%), αμφότερες οι προσεγγίσεις οδηγούν σε συγκρίσιμα αποτελέσματα. Η διαφορά για τη βαθμίδα 3 αναλογεί σε μέση διαφορά της τάξης του μόλις 3,27% (δηλαδή 38,17 μg) της ομαδοποιημένης ποσότητας λεπτών σωματιδίων για τις βαθμίδες 3/4/5. Η διαφορά αυτή δεν αναμένεται να έχει κλινική συνάφεια και, για τον λόγο αυτό, τα δύο προϊόντα θεωρείται ότι παρουσιάζουν ισοδύναμη βρογχοδιασταλτική αντίδραση. Ο αιτών κατέληξε στο ότι τα *in vitro* στοιχεία και η αμελητέα κλινική συνάφεια των διαφορών που ανιχνεύθηκαν υποστηρίζονταν από την υποβληθείσα *in vivo* μελέτη.

Η CHMP έλαβε υπόψη τις θέσεις του αιτούντος, αλλά έκρινε ότι υπεραπλοποιείται η επίδραση όλων των παραγόμενων σωματιδίων στην αναπνευστική και πεπτική οδό και ότι είναι δύσκολο να προσδιοριστεί ο ρόλος των επιμέρους βαθμίδων όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, ενώ πρέπει να ληφθούν υπόψη αποτελέσματα όπως οι διαφορές στα μοντέλα αναπνοής, η ταχύτητα του αερολύματος που εισέρχεται στην αναπνευστική οδό και το σχήμα του νέφους. Επιπλέον, η CHMP δεν συμφώνησε ότι τα σωματίδια με μέγεθος μεγαλύτερο από 6 μm δεν είναι συναφή για την απόδειξη της αποτελεσματικότητας, δεδομένου ότι ακόμη και αυτά τα μεγάλα σωματίδια μπορούν να διεισδύσουν στους περιφερειακούς αεραγωγούς. Από τα *in vitro* στοιχεία χωρίς αποστάτη προκύπτει κατωτερότητα στις βαθμίδες 0, 1, 2 και 3 και ομοιότητα για τις βαθμίδες 4, 5, 6, 7 και τη βαθμίδα φίλτρου, γεγονός που υποδεικνύει παρόμοια C_{max} και μεγαλύτερη AUC ή παρόμοια AUC εάν η μικρή ποσότητα στις βαθμίδες 0/1/2 ήταν αμελητέα. Από τη μελέτη για τη βιοϊσοδυναμία *in vivo* προκύπτει ισοδύναμη αλλά στατιστικά σημαντική ανωτερότητα για το προϊόν δοκιμής όσον αφορά την C_{max} και μικρότερη τιμή T_{max} , γεγονός που υποδεικνύει ότι το προϊόν δοκιμής παρουσιάζει ελαφρώς μεγαλύτερη περιφερειακή εναπόθεση. Επομένως, το διαφορετικό μέγεθος/σχήμα του νέφους ή το υγρό περιβάλλον στο αναπνευστικό δένδρο ενδέχεται να είναι συναφές. Οι *in vitro* δοκιμές που διεξήχθησαν σε υγρό περιβάλλον καταδεικνύουν μη ισοδυναμία λόγω ανωτερότητας στις βαθμίδες στις οποίες παράγονται τα λεπτότερα σωματίδια, τόσο χωριστά όσο και μετά από ομαδοποίηση.

Ερώτημα 3 - Η αιτιολόγηση της διεύρυνσης του αποδεκτού εύρους από τον αιτούντα με βάση το σχέδιο των κατευθυντήριων γραμμών δεν καθίσταται δεκτή. Ο αιτών πρέπει να παράσχει στοιχεία βασισμένα σε ευαίσθητες κλινικές μελέτες (κατά προτίμηση σε μελέτες για τη διερεύνηση της σχετικής ισχύος) που να υποστηρίζουν ότι διαφορά της τάξης του 20% στερείται κλινικής συνάφειας.

Ο αιτών ανέφερε ότι σχετικά με τις φαρμακοκινητικές μελέτες, η ισοδυναμία καταδεικνύεται συμβατικά εφαρμόζοντας όριο $\pm 20\%$ για το CI του 90% και, ως εκ τούτου, κατά τη σύγκριση των FDP ο αιτών εφάρμοσε τα συγκεκριμένα όρια, παρότι ο EMEA στις πρόσφατες οδηγίες του συνέστησε όρια $\pm 15\%$ για την *in vitro* ισοδυναμία και όρια $\pm 20\%$ για την *in vivo* φαρμακοκινητική ισοδυναμία. Ο αιτών θεώρησε αιτιολογημένη τη διεύρυνση των ορίων στο $\pm 20\%$ και κατέδειξε ότι τα αποτελέσματα που προέκυψαν εμπίπτουν στο εύρος του $\pm 15\%$, με εξαίρεση τη βαθμίδα 3. Η ισοδυναμία καταδείχθηκε επίσης για τις βαθμίδες που αντιστοιχούσαν στα υπέρλεπτα σωματίδια ($<1,1\mu\text{m}$), με εξαίρεση την εναπόθεση στη βαθμίδα φίλτρου (εκτός του $+15\%$ αλλά εντός του $+20\%$). Σε απόλυτους όρους, οι τιμές εκτός του ορίου του $\pm 20\%$ υποδεικνύουν μια αμελητέα μέση διαφορά, χωρίς κλινική συνάφεια στο πλαίσιο της όποιας συνολικής πιθανής αύξησης της συστημικής έκθεσης. Με βάση το σχέδιο των κατευθυντήριων γραμμών για τα εισπνεόμενα από το στόμα προϊόντα (OIP), ο αιτών ξεκίνησε δύο φαρμακοκινητικές μελέτες, αμφοτέρως με χορήγηση εφάπαξ δόσης 800 μg σαλβουταμόλης σε υγιείς εθελοντές (μελέτες 2007-59-DOS-5 (μελέτη συστημικής ασφάλειας) και 2007-76-DOS-6 (μελέτη εναπόθεσης στους πνεύμονες)). Όπως προκύπτει από την ενδιάμεση ανάλυση, η ενδοατομική μεταβλητότητα για τη μελέτη εναπόθεσης στους πνεύμονες είναι περίπου διπλάσια της μεταβλητότητας για τη μελέτη συστημικής ασφάλειας, καταδεικνύοντας ότι η μεταβλητότητα αυξάνεται όταν αξιολογείται μόνο η εναπόθεση στους πνεύμονες. Ο αιτών έκρινε ότι τα αποτελέσματα της μελέτης 2007-59-DOS-5 αποδεικνύουν βιοϊσοδυναμία όσον αφορά το ποσοστό και τον βαθμό συνολικής συστημικής απορρόφησης της εισπνεόμενης σαλβουταμόλης. Βάσει της πραγματογνωμοσύνης που υποβλήθηκε για τη μελέτη 2007-76-DOS-6, ο αιτών κατέληξε ότι «τα *in vitro* στοιχεία που υποβλήθηκαν για τη δόση μικροσωματιδίων και τα *in vivo* στοιχεία για την πνευμονική βιοδιαθεσιμότητα εκφρασμένη ως C_{max} παραπέμπουν σαφώς στην ύπαρξη θεραπευτικής ισοδυναμίας εντός των ορίων του 20% ως προς τις μέγιστες επιδράσεις του β_2 -αδρενεργικού υποδοχέα, τόσο στους αεραγωγούς όσο και σε συστημικό επίπεδο. Επιπλέον, τα *in vitro* στοιχεία για την εναπόθεση μεγαλύτερων σωματιδίων και η συνολική συστημική βιοδιαθεσιμότητα (πνεύμονες + έντερο) εκφρασμένη ως AUC καταδεικνύουν συνολική συστημική ισοδυναμία. Βάσει των στοιχείων αυτών, οι δύο συνθέσεις θεωρείται ότι παρουσιάζουν ισοδύναμο θεραπευτικό λόγο και ότι είναι κλινικώς εναλλάξιμες».

Η CHMP ανέφερε ότι το σχέδιο των κατευθυντήριων γραμμών προτείνει μια πιο συντηρητική προσέγγιση στο αποδεκτό εύρος που εφαρμόζεται, κυρίως λόγω έλλειψης εμπειρίας στον συγκεκριμένο τομέα και εξαιτίας του γεγονότος ότι η ομαδοποίηση ενδέχεται να συγκαλύψει τις διαφορές μεταξύ των υπό αξιολόγηση προϊόντων, όπως συμβαίνει με το εν προκειμένω προϊόν. Η CHMP εξέφρασε τη γνώμη ότι η μελέτη βιοϊσοδυναμίας (2207-59-DOS-5) καταδεικνύει ισοδυναμία στο προφίλ ασφάλειας όταν δεν γίνεται χρήση αποστάτη, καθώς και παρόμοιες τιμές C_{max} και T_{max} .

Ερώτημα 4 - Δεν υποβλήθηκαν ανεπεξέργαστα δεδομένα σύγκρισης με αποστάτη. Επίσης, δεν υποβλήθηκαν και δεν εξετάστηκαν ούτε ανεπεξέργαστα δεδομένα ούτε αποτελέσματα όσον αφορά τις υγρές συνθήκες.

Ο αιτών υπέβαλε ανεπεξέργαστα δεδομένα για τις υγρές συνθήκες, τα οποία καταδείκνυαν σαφώς ότι τα αεροδυναμικά χαρακτηριστικά των σωματιδίων της θειικής σαλβουταμόλης δεν μεταβάλλονται υπό υγρές συνθήκες. Επιπλέον, δεδομένου ότι προς απόδειξη της *in vivo* ισοδυναμίας και προς επιβεβαίωση των *in vitro* στοιχείων υποβλήθηκαν δύο κλινικές μελέτες, τα *in vitro* αποτελέσματα που προκύπτουν υπό υγρές συνθήκες αποκτούν ήσσονα σημασία. Ο αιτών αποφάσισε επίσης να συλλέξει επιπρόσθετα στοιχεία αναφορικά με τη χρήση αποστάτη ώστε να συγκεντρώσει πιο αξιόπιστες πληροφορίες για την κατανομή του μεγέθους των σωματιδίων στις περιπτώσεις που οι προς σύγκριση εισπνευστήρες είναι εξοπλισμένοι με αντίστοιχη διάταξη αποστάτη. Τα στοιχεία υποδεικνύουν σαφώς ότι ο αποστάτης προκαλεί σημαντική μείωση των μεγάλων σωματιδίων στο φάρυγγα και αύξηση της ποσότητας μικροσωματιδίων (σωματίδια $< 5\mu\text{m}$), με τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις μεμονωμένες βαθμίδες του κρουστικού διαχωριστήρα να βρίσκονται εντός του ορίου του $\pm 20\%$, με εξαίρεση τη βαθμίδα 0. Ο αιτών έκρινε ότι τα συνολικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η χρήση αποστάτη έχει ως αποτέλεσμα τον ίδιο υψηλό βαθμό *in vitro* ισοδυναμίας με τις δοκιμές εισπνευστήρα χωρίς την εν λόγω διάταξη. Η CHMP έλαβε υπόψη τα ανεπεξέργαστα δεδομένα που ζητήθηκαν, αλλά έκρινε ότι τα αποτελέσματα δεν καταδεικνύουν ομοιότητα σε όλες τις βαθμίδες και

ότι, ως εκ τούτου, είναι δύσκολο να εξαχθούν συμπεράσματα αναφορικά με τη θεραπευτική ισοδυναμία. Η CHMP ζήτησε από τον αιτούντα να παράσχει στοιχεία από φαρμακοκινητική μελέτη με παράλληλη χρήση αποστάτη.

Ερώτημα 5 - Ο αιτών πρέπει να αιτιολογήσει γιατί το προϊόν θεωρείται ισοδύναμο, αφού από τη σύγκριση του μεγέθους των σωματιδίων με αποστάτη δεν μπορεί να προκύψει ισοδυναμία στην ομάδα φάρυγγα + βαθμίδα 0 + βαθμίδα 1, που ομαδοποιήθηκε κατά τη βούληση του αιτούντος με αποδεκτό εύρος το 20%, και στην ομάδα βαθμίδων 2 + 3, κατά τη βούληση του αιτούντος, με αποδεκτό εύρος το 15%, κυρίως επειδή το μέγεθος του δείγματος σε αυτήν τη σύγκριση δεν υπολογίστηκε καταλλήλως.

Κατόπιν πρόσθετου αιτήματος για κλινικές μελέτες με αποστάτη, ο αιτών αποφάσισε να επεκτείνει την ήδη υποβληθείσα μελέτη *in vitro* ισοδυναμίας με τη χρήση αποστάτη, συμπεριλαμβανομένων 7 παρτίδων γενόσημου προϊόντος και 10 παρτίδων προϊόντος αναφοράς (σε σύγκριση με 2 και 3 προηγούμενως). Τα όρια ισοδυναμίας ορίστηκαν στο 80 - 125%. Για τις βαθμίδες με μικρή εναπόθεση σωματιδίων και σχετικά υψηλή τυπική απόκλιση είναι εξαιρετικά σημαντικό να επιτευχθεί διάστημα εμπιστοσύνης εντός των καθορισμένων ορίων. Από σύγκριση των επιμέρους βαθμίδων προέκυψε ότι οι περισσότερες τιμές βρίσκονταν εντός του εύρους του $\pm 15\%$ (εκτός από τη βαθμίδα 0, 1 και φίλτρο), ενώ μετά την ομαδοποίηση όλες οι τιμές βρίσκονταν εντός του $\pm 15\%$. Ο λόγος της ποσότητας μικροσωματιδίων ήταν 1,01 και το αντίστοιχο διάστημα εμπιστοσύνης 0,97 – 1,04, επομένως τα στοιχεία καταδεικνύουν σαφώς ότι η αναμενόμενη επίδραση του αποστάτη είναι ταυτόσημη για τα προϊόντα δοκιμής και αναφοράς. Ο αιτών συμπεριέλαβε επίσης τα αποτελέσματα συγκριτικής φαρμακοκινητικής μελέτης για την αξιολόγηση της συστημικής ασφάλειας, η οποία καταδεικνύει ισοδυναμία, και θεώρησε ότι η ισοδυναμία των τιμών C_{max} , όπως προέκυψαν από τη μελέτη συστημικής ασφάλειας, υποστηρίζει την πρόγνωση ισοδύναμης πνευμονικής βιοδιαθεσιμότητας και ισοδύναμης εναπόθεσης στους πνεύμονες. Η CHMP έλαβε υπόψη τα επιπρόσθετα στοιχεία, ωστόσο διατήρησε τη γνώμη της ότι η μέθοδος της ομαδοποίησης συγκάλυψε τις διαφορές μεταξύ των προϊόντων δοκιμής και ότι, επιπλέον, η χρήση αποστάτη μείωσε την ποσότητα των μεγαλύτερων σωματιδίων και αύξησε την ποσότητα των μικροσωματιδίων. Παρότι έγινε δεκτός ο ισχυρισμός του αιτούντος ότι η φαρμακοκινητική μελέτη βιοϊσοδυναμίας κατέδειξε ισοδυναμία χωρίς τη χρήση αποστάτη, η CHMP δεν υποστήριξε την παραδοχή ότι τα δεδομένα με τη χρήση αποστάτη θα μπορούσαν να θεωρηθούν εξίσου ενδεικτικά της ύπαρξης ισοδυναμίας και, επομένως, θεώρησε επιβεβλημένη τη διεξαγωγή φαρμακοκινητικής μελέτης με αποστάτη.

Ερώτημα 6 – Το πρώτο μέρος του ερωτήματος 5 του καταλόγου ερωτημάτων, «Ο αιτών πρέπει να εξετάσει τη σταθερότητα κατά τη φύλαξη του προϊόντος υπό το φως μελετών που καταδεικνύουν ότι η ανεστραμμένη και η οριζόντια θέση της διάταξης είναι και η πιο σταθερή», δεν απαντήθηκε πλήρως, δεδομένου ότι υποβλήθηκαν αναλύσεις μόνο για την κατακόρυφη και οριζόντια θέση, αλλά όχι για την ανεστραμμένη. Ο αιτών καλείται να παρουσιάσει το συγκεκριμένο ζήτημα.

Αναφορικά με τη σταθερότητα κατά τη φύλαξη, ο αιτών συμπλήρωσε την ήδη υποβληθείσα μελέτη επαναπλήρωσης με συγκριτικά δεδομένα από ανεστραμμένη φύλαξη και διαπίστωσε ότι όλες οι διερευνηθείσες ποσότητες του γενόσημου προϊόντος που απελευθερώθηκαν συμμορφώνονται προς την ορισθείσα δόση χορήγησης για περίοδο φύλαξης έως 7 ημερών. Η ανεπιθύμητη αναρροή από το εναιώρημα στο κάνιστρο αποφεύγεται εάν το δοχείο φυλάσσεται σε ανεστραμμένη ή οριζόντια θέση, ενδέχεται όμως να συμβεί εάν ο εισπνευστήρας φυλάσσεται σε κατακόρυφη θέση. Τα αποτελέσματα παρείχαν στο σύνολό τους σαφείς ενδείξεις για τη μη κατωτερότητα του γενόσημου προϊόντος σε σχέση με το προϊόν αναφοράς και ο αιτών θεώρησε τα δύο προϊόντα πλήρως εναλλάξιμα. Κατά την ανάπτυξη του φαρμακευτικού προϊόντος, ο αιτών βελτιστοποίησε τον εφαρμογέα προσαρμόζοντας το σχήμα της διάταξης ώστε να είναι εφικτή η φύλαξη του εφαρμογέα και στις δύο κατάλληλες θέσεις που προσδιορίστηκαν. Η λειτουργικότητα του εφαρμογέα δεν επηρεάζεται και, ως εκ τούτου, το εκνέφωμα του αερολύματος και η αεροδυναμική κατανομή του μεγέθους των σωματιδίων παραμένουν αμετάβλητα. Η CHMP αναγνώρισε τον βελτιωμένο σχεδιασμό της διάταξης, συμφώνησε με την απάντηση του αιτούντα και το θέμα θεωρήθηκε λήξαν.

Ερώτημα 7 - Προκειμένου να ολοκληρωθεί η συγκριτική μελέτη των προϊόντων αναφοράς και δοκιμής, πρέπει να διεξαχθεί συγκριτική μελέτη επαναπλήρωσης μετά τη φύλαξη σε οριζόντια θέση (0°C) (αρχικό στάδιο του χρόνου ζωής στον περιέκτη και εν μέρει άδειο περιέκτη) ώστε να επιβεβαιωθεί η ομοιότητά τους ως προς τη συμπεριφορά.

Όπως προαναφέρθηκε, ο αιτών υπέβαλε αρχικά μελέτες επαναπλήρωσης για το προϊόν δοκιμής, οι οποίες συμπληρώθηκαν από μελέτη επαναπλήρωσης για το προϊόν αναφοράς. Η CHMP έκρινε ότι, παρότι τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η εναποτιθέμενη δόση επηρεάζεται από τη θέση του βαθμονομημένου δοσιμέτρου εισπνοής (MDI), μια τέτοια επίδραση παρατηρείται τόσο στο προϊόν δοκιμής όσο και στο προϊόν αναφοράς. Επομένως, η CHMP έκρινε ότι τα προϊόντα μπορούν να θεωρούνται εναλλάξιμα.

Συμπεράσματα της αξιολόγησης των απαντήσεων του αιτούντος στον κατάλογο εκκρεμούντων ζητημάτων

Συμπερασματικά, η CHMP έκρινε ότι οι απαντήσεις του αιτούντος στον κατάλογο των εκκρεμούντων ζητημάτων της επιτρέπουν την εξαγωγή του συμπεράσματος ότι τα προϊόντα δοκιμής και αναφοράς, όταν χρησιμοποιούνται χωρίς αποστάτη, είναι παρόμοια ως προς τις πτυχές ασφάλειας. Ωστόσο, η ισοδυναμία μεταξύ των προϊόντων δοκιμής και αναφοράς ακόμη δεν έχει καταδειχθεί πλήρως, αν και το συγκεκριμένο ζήτημα ενδέχεται να επιλυθεί με την υποβολή ανάλυσης των στοιχείων της εν εξελίξει μελέτης 2007-76-DOS-6. Η CHMP ζήτησε από τον αιτούντα να αναλύσει, στο πλαίσιο προφορικής επεξήγησης, δύο εκκρεμούντα ζητήματα:

1. Να παράσχει στοιχεία αναφορικά με την in vivo ισοδυναμία όταν τα προϊόντα χρησιμοποιούνται με και χωρίς του αποστάτες τους
2. Πρέπει να πραγματοποιηθεί σύγκριση της εναπόθεσης των προϊόντων αναφοράς και δοκιμής στους πνεύμονες (μελέτη 2007-76-DOS-6)

Ο αιτών απάντησε στα εκκρεμούντα ζητήματα κατά τη διάρκεια διαδικασίας προφορικών εξηγήσεων στο πλαίσιο της συνεδρίασης της CHMP το Νοέμβριο. Ο αιτών παρουσίασε και ερμήνευσε στοιχεία από τη μελέτη για την εναπόθεση στους πνεύμονες (μελέτη 2007-76-DOS-6), τα οποία νέα in vitro στοιχεία (χωρίς αποστάτη σε κανονικό και υγρό περιβάλλον και με αποστάτη σε κανονικό περιβάλλον) υποδείκνυαν παρόμοια κατανομή μεγέθους σωματιδίων μεταξύ του προϊόντος δοκιμής και του προϊόντος αναφοράς. Η φαρμακοκινητική μελέτη βιοϊσοδυναμίας επιβεβαίωσε επίσης ότι αμφότερα τα προϊόντα διαθέτουν το ίδιο προφίλ συστημικής ασφάλειας, δεδομένου ότι καταδείχθηκε η βιοϊσοδυναμία σε συστημικά επίπεδα (AUC και C_{max}). Επιπλέον, η μελέτη κατέδειξε εμμέσως όμοια εναπόθεση στους πνεύμονες με τάση για βαθύτερη πνευμονική εναπόθεση βάσει του μεγαλύτερου λόγου της C_{max} και της μικρότερης τιμής T_{max}. Η CHMP έκρινε ότι αυτή η μικρή διαφορά δεν αναμένεται να είναι σημαντική από κλινικής άποψης και ότι δεν κρίνεται απαραίτητη η διενέργεια φαρμακοδυναμικής μελέτης.

ΛΟΓΟΙ ΘΕΤΙΚΗΣ ΓΝΩΜΗΣ

Η CHMP θεώρησε ότι, βάσει των συνολικών στοιχείων που υποβλήθηκαν, συμπεριλαμβανομένων των στοιχείων από τη μελέτη εναπόθεσης στους πνεύμονες (μελέτη 2007-76-DOS-6), κατέστη εφικτό να καταδειχθεί παρόμοια κατανομή μεγέθους σωματιδίων μεταξύ του προϊόντος δοκιμής και του προϊόντος αναφοράς. Τα στοιχεία για τη φαρμακοκινητική βιοϊσοδυναμία επίσης επιβεβαίωσαν ότι το Sabumalin και το προϊόν αναφοράς διαθέτουν το ίδιο προφίλ συστημικής ασφάλειας, δεδομένου ότι καταδείχθηκε η βιοϊσοδυναμία σε συστημικά επίπεδα (AUC και C_{max}), τόσο με όσο και χωρίς τη χρήση αποστάτη. Συμπερασματικά, έπαψε να θεωρείται ότι υφίσταται δυνητικός σοβαρός κίνδυνος για τη δημόσια υγεία και η CHMP έκρινε ότι τα προϊόντα είναι βιοϊσοδύναμα και ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου είναι θετική.

Δεδομένου ότι:

- η CHMP έκρινε ότι καταδείχθηκε παρόμοια κατανομή μεγέθους σωματιδίων μεταξύ του προϊόντος δοκιμής και του προϊόντος αναφοράς,
- η CHMP έκρινε ότι το Sabumalin και το προϊόν αναφοράς διαθέτουν το ίδιο προφίλ συστημικής ασφάλειας, όπως καταδείχθηκε από τη βιοϊσοδυναμία σε συστημικά επίπεδα (AUC και C_{max}),
- η CHMP έκρινε ότι τα προϊόντα είναι βιοϊσοδύναμα και ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου είναι θετική,

η CHMP εισηγήθηκε τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας, των οποίων οι ισχύουσες εκδόσεις της περίληψης χαρακτηριστικών προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης αποτελούν τις τελικές εκδόσεις που διαμορφώθηκαν κατά τη διάρκεια των εργασιών της ειδικής ομάδας συντονισμού, όπως αναφέρονται στο παράρτημα III για το Sabumalin και τις συναφείς ονομασίες (βλ. παράρτημα I).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Η ισχύουσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, επισήμανση και φύλλο οδηγιών χρήσης είναι οι τελικές εκδόσεις που προέκυψαν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της Συντονιστικής ομάδας.