

## **Příloha II**

***Vědecké závěry a zdůvodnění kladného stanoviska***

## Vědecké závěry

### **Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Mometasone Furoate Sandoz a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I)**

Mometason furoát je topický glukokortikosteroid s lokálním protizánětlivým působením v dávkách, které nemají žádné systémové účinky. Pro přípravek Mometasone Furoate Sandoz 50 µg/dávka ve formě nosního spreje s dvěma různými dávkovacími rozprašovacími pumpami (rozprašovací pumpou 1 a rozprašovací pumpou 2) předložil žadatel o udělení rozhodnutí o registraci žádost pro léčbu příznaků sezonní a celoroční alergické rinitidy a nosních polypů. Žadatel poskytl údaje *in vitro* pro oba dávkovače, nicméně pouze dávkovač rozprašovací pumpy 1 byl zkoumán *in vivo*. Zatímco referenční členský stát byl toho názoru, že lze oba dávkovače schválit, dotčený členský stát zastával názor, že údaje *in vitro* nejsou pro nosní suspenze platnou náhradou průkazu ekvivalence, tudíž nebyla prokázána ekvivalence pro dávkovač rozprašovací pumpy 2. Kromě toho vyjádřil dotčený členský stát obavy ohledně použité statistické metody. Proto byl v únoru 2012 zahájen postup podle čl. 29 odst. 4.

Výbor CHMP konstatoval, že poskytl žadateli vědecké poradenství v klinickém programu, podle něhož by přístup *in vitro* mohl být pro lokálně podávané a lokálně působící přípravky obsahující známé složky v zásadě použit pro prokázání ekvivalence za předpokladu, že je odůvodněný. Vzhledem k nízké systémové biologické dostupnosti mometason furoátu a jeho malému vstřebávání z gastrointestinálního traktu se žadatel rozhodl, že neprovede farmakokinetické ani farmakodynamické studie, ale srovnávací studie *in vitro* porovnávací navrhovaný a referenční přípravek ve formě obou typů dávkovacích rozprašovacích pump. Výbor CHMP posoudil účinnost rozprašovacích pump a vlastnosti suspenze ve spreji a shodl se na tom, že byl poskytnut dostatečný důkaz o srovnatelné distribuci velikostí částic léčivé látky v suspenzi mezi navrhovaným a referenčním přípravkem. Vzhledem k tomu, že distribuce velikostí částic je vhodným ukazatelem rozpustnosti, dospěl výbor CHMP k závěru, že rozpustnost navrhovaného a referenčního přípravku je srovnatelná bez ohledu na použitou dávkovací rozprašovací pumpu. Protože se výbor CHMP domníval, že míra rozpustnosti určuje místní dostupnost léčivé látky, dospěl dále k závěru, že údaje potvrzují, že případné rozdíly mezi navrhovaným a referenčním přípravkem nemají vliv na poměr přínosů a rizik navrhovaných přípravků. Výbor CHMP dospěl k závěru, že tato skutečnost byla podložena důkazem ekvivalentní terapeutické účinnosti získaným z klinické studie fáze 3 srovnávací navrhovaný přípravek s rozprašovací pumpou 1 a referenční přípravek.

Výbor CHMP rovněž projednal námitky vznesené ohledně statistické metody použité pro srovnání údajů *in vitro*. Dotčený členský stát se domníval, že dostupné údaje *in vitro* nejsou platnou náhradou průkazu srovnatelnosti přípravků, protože srovnání bylo provedeno za pomoci metody populační bioekvivalence (PBE) spočívající v agregovaném kritériu, kdy mohou být rozdíly v průměrech kompenzovány rozdíly ve variabilitě. Metoda PBE proto může mít vyšší míru tolerance než metoda průměrné ekvivalence (ABE) popsaná v *Pokynech k požadavkům na klinickou dokumentaci ústy inhalovaných přípravků (OIP)*<sup>1</sup> výboru CHMP. Výbor CHMP konstatoval, že žadatel předložil zdůvodnění použití metody PBE a že každé použití této metody bylo předem specifikováno tam, kde k němu došlo, a zároveň byl toho názoru, že použití metody PBE ve

<sup>1</sup> Pokyny k požadavkům na klinickou dokumentaci ústy inhalovaných přípravků (OIP) včetně požadavků na prokázání terapeutické ekvivalence mezi dvěma inhalovanými přípravky k léčbě astmatu a chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) u dospělých a k léčbě astmatu u dětí a dospívajících (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1, leden 2009).

studiích bioekvivalence není žádoucí, neboť může vést ke schválení vyšších úrovní variability mezi léčivými přípravky. V tomto konkrétním případě se však výbor CHMP domníval, že vhodnost použitých statistických metod má až druhořadý význam oproti hodnocení dostupných údajů *in vitro*, podpořených dostupnými údaji *in vivo*, což bylo považováno za dostatečné pro vyjádření stanoviska.

Výbor CHMP posoudil úplnost dostupných údajů a dospěl k závěru, že důkazy srovnatelné distribuce velikostí částic a místa a způsobu ukládání mezi navrhovaným a referenčním přípravkem nasvědčují srovnatelné rozpustnosti, která je ukazatelem srovnatelné bezpečnosti a účinnosti. Tato skutečnost byla dále podpořena klinickými údaji získanými u rozprašovací pumpy 1. Výbor CHMP vzal v úvahu veškeré dostupné údaje a dospěl k závěru, že je dostatečně prokázáno, že případné rozdíly mezi navrhovaným přípravkem opatřeným buď rozprašovací

pumpou 1, nebo rozprašovací pumpou 2 a referenčním přípravkem neovlivňují bezpečnost a účinnost navrhovaných přípravků, a že poměr přínosů a rizik navrhovaných přípravků je tedy příznivý.

### **Zdůvodnění kladného stanoviska**

Vzhledem k tomu, že

- výbor CHMP vyhodnotil veškeré údaje předložené žadatelem,
- výbor CHMP dospěl k závěru, že výsledky provedených srovnání údajů *in vitro* potvrzují, že distribuce velikostí částic a místo a způsob ukládání suspenze v nose jsou u navrhovaných přípravků i referenčního přípravku srovnatelné,
- výbor CHMP se domníval, že distribuce velikostí částic a místo a způsob ukládání jsou vhodnými ukazateli rozpustnosti, a dospěl proto k závěru, že navrhovaný a referenční přípravek mají srovnatelné vlastnosti z hlediska rozpustnosti,
- výbor CHMP se proto domníval, že je dostatečně prokázáno, že případné rozdíly mezi navrhovaným přípravkem opatřeným buď rozprašovací pumpou 1, nebo rozprašovací pumpou 2 a referenčním přípravkem neovlivňují bezpečnost a účinnost navrhovaných přípravků, a to na základě dostupných důkazů ze studií *in vitro*, jež jsou dále podpořeny klinickými údaji získanými při používání přípravku opatřeného rozprašovací pumpou 1,
- výbor CHMP dospěl k názoru, že poměr přínosů a rizik je u navrhovaných přípravků příznivý,

výbor CHMP doporučil udělit rozhodnutí o registraci přípravku Mometasone Furoate Sandoz a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I). Konečné verze souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace, které byly vytvořeny v průběhu postupu koordinační skupiny, jsou uvedeny v příloze III.