

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for positiv udtalelse

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Mometasonfuroat Sandoz og tilknyttede navne (se bilag I)

Mometasonfuroat er et topisk glukokortikosteroid med lokale antiinflammatoriske egenskaber ved doser, der ikke er systemisk aktive. Ansøgeren har indsendt en ansøgning for Mometasonfuroat Sandoz 50 µg/dosis til behandling af symptomerne på allergisk eller kronisk rhinitis og næsepolypper i form af næsespray med to forskellige spraypumpe typer (Pumpetype 1 og Pumpetype 2). Ansøgeren har vedlagt *in vitro*-data for begge spraypumpe typer, men det er kun Pumpetype 1, der er blevet undersøgt *in vivo*. Selv om referencemedlemslandet vurderede, at begge pumpetype kunne godkendes, anså de øvrige medlemslande (CMS'er) ikke *in vitro*-dataene som en gyldig erstatning for ækvivalens for nasale suspensioner og vurderede derfor, at ækvivalens ikke er påvist for type 2-pumpen. Derudover påpegede CMS'erne problemer ved den anvendte, statistiske metodologi. En procedure under artikel 29, stk. 4, blev derfor iværksat i februar 2012.

CHMP bemærkede, at ansøgeren havde modtaget videnskabelig rådgivning fra CHMP vedrørende det kliniske program, som fastsatte, at for lokalt anvendte, lokalvirkende produkter, der indeholder kendte indholdsstoffer, kan en *in vitro*-fremgangsmåde i princippet bruges til at påvise ækvivalens, såfremt den pågældende fremgangsmåde er berettiget. På grund af den lave systemiske biotilgængelighed og den ringe absorption af mometasonfuroat i mave-tarm-kanalen, besluttede ansøgeren at undlade at udføre farmakokinetiske og farmakodynamiske undersøgelser og i stedet udføre komparative *in vitro*-undersøgelser af det foreslåede produkt og referenceprodukterne for begge spraypumpe typer. Efter vurdering af spraypumpernes ydeevne og suspensionens egenskaber i sprayen vedtog CHMP, at der er tilstrækkeligt tegn på fordeling af sammenlignelige partikelstørrelser i suspensionen af det aktive stof for de foreslåede produkter og referenceproduktet. CHMP vedtog desuden, at der var påvist sammenlignelige placeringer og mønstre af aflejring. I betragtning af, at distribution af partikelstørrelse er en tilstrækkelig indikator for opløselighed, konkluderede CHMP derfor, at opløselighedsegenskaberne for de foreslåede produkter og referenceprodukterne er ækvivalente, uafhængigt af anvendt spraypumpe type. Eftersom CHMP vurderede opløsningshastigheden for at bestemme tilgængeligheden af det aktive stof lokalt, konkluderede CHMP videre, at dataene bekræftede, at potentielle forskelle mellem de foreslåede produkter og referenceprodukterne ikke ville påvirke benefit/risk-forholdet for de foreslåede produkter. CHMP vurderede, at dette var understøttet af evidens for en ækvivalent, terapeutisk virkning indhentet fra den kliniske fase III-undersøgelse, der sammenlignede det foreslåede produkt med Type 1-spraypumpen og referenceproduktet.

CHMP diskuterede også indvendingerne mod den statistiske metodologi, der blev anvendt til *in vitro*-sammenligningen. De indsigende CMS'er vurderede, at de tilgængelige *in vitro*-data ikke er en gyldig erstatning for ækvivalensen af produkterne, eftersom sammenligningen var udført ved hjælp af populationsbioækvivalens-metoden (PBE-metoden), som består af et samlet kriterium, hvor forskellene i fremgangsmåder kan kompenseres ved forskellene i variabilitet. PBE-metoden kan derfor være mere tolerant end gennemsnitsbioækvivalens-metoden (ABE-metoden), som er beskrevet i CHMP's *Guideline on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products (OIP)*.¹ Mens CHMP bemærkede, at ansøgeren havde fremlagt berettigelse for brug af

¹ Retningslinjer for kravene til klinisk dokumentation for oralt inhalerede produkter (OIP), inklusive kravene til påvisning af terapeutisk ækvivalens mellem to inhalerede produkter til brug ved behandling af astma og kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) hos voksne og til brug ved behandling af astma hos børn og unge (CPMP/EWP/4151/00 Rev. den 1. januar 2009)

PBE-metoden, og at denne brug var præspecificeret ved anvendelse, vurderede CHMP, at brug af PBE-metoden i bioækvivalensundersøgelser ikke er ønskværdig, da det kan føre til godkendelse af højere niveauer af variabilitet blandt lægemiddelprodukter. Men i dette specifikke tilfælde vurderede CHMP tilstrækkeligheden af de anvendte statistiske metoder som værende af sekundær vigtighed sammenlignet med evalueringen af de tilgængelige *in vitro*-data, understøttet af de tilgængelige *in vivo*-data, der blev vurderet som tilstrækkelige til at nå til en konklusion.

Efter at have vurderet alle tilgængelige data i deres helhed konkluderede CHMP, at evidensen for sammenlignelig partikelstørrelsesfordeling samt placering og aflejningsmønster for de foreslåede produkter og referenceprodukterne indikerer sammenlignelig opløselighed, som igen er en indikator for sammenlignelig sikkerhed og virkning. Dette blev yderligere understøttet af de kliniske data, der blev indhentet med Type 1-spraypumpen. Konklusionen er efter vurdering af al tilgængelig evidens, at CHMP anså det som tilstrækkeligt påvist, at potentielle forskelle mellem det foreslåede produkt sammen med enten Type 1-pumpen eller med Type 2-pumpen og referenceproduktet ikke påvirker sikkerheden og virkningen af de foreslåede produkter, og at benefit/risk-forholdet for de foreslåede produkter derfor er positiv.

Begrundelser for positiv udtalelse

Ud fra følgende betragtninger:

- CHMP vurderede de af ansøgeren indsendte data i deres helhed
- CHMP vurderede, at resultaterne af de udførte *in vitro*-sammenligninger bekræfter, at partikelstørrelsesfordelingen samt suspensionens placeringer og aflejningsmønstre i næsen for de foreslåede produkter og referenceproduktet er sammenlignelige
- CHMP vurderede partikelstørrelsesfordeling, placering og aflejningsmønster for at være tilstrækkelige indikatorer for opløselighed og konkluderede derfor, at de foreslåede produkter og referenceprodukterne har sammenlignelige opløselighedsegenskaber
- CHMP vurderede det derfor tilstrækkeligt påvist, at potentielle forskelle mellem det foreslåede produkt sammen med enten Type 1-pumpen eller Type 2-pumpen og referenceproduktet ikke påvirker sikkerheden og virkningen af de foreslåede produkter, baseret på den tilgængelige *in vitro*-evidens og yderligere understøttet af de kliniske data indhentet fra brug af det foreslåede produkt sammen med Type 1 spraypumpen
- CHMP vurderede benefit/risk-forholdet for de foreslåede produkter som værende positiv

har CHMP anbefalet at udstede markedsføringstilladelse, for hvilken produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen forbliver i henhold til de endelige udgaver, der blev opnået via koordinationsgruppens procedure, som nævnt i bilag III, for Mometasonfuroat Sandoz og tilknyttede navne (se bilag I).