

## **II lisa**

*Teaduslikud järeldused ja positiivse arvamuse alused*

## Teaduslikud järeldused

### ***Mometasone Furoate Sandoze ja sarnaste nimetuste teadusliku hindamise üldkokkuvõte (vt I lisa)***

Mometasoonfuroaat on toopiline glükokortikosteroid, millel on lokaalsed põletikuvastased omadused annustes, mis ei ole süsteemset aktiivsed. Taotleja esitas taotluse Mometasone Furoate Sandoze (50 µg annus) osas hooajalise allergilise riniidi või püsiva riniidi ja ninapolüüpide sümptomite raviks kahe erineva spreipumbaseadmega (pump 1 ja pump 2) ninaspreina. Taotleja esitas *in vitro* andmed mõlema seadme kohta, kuid ainult pump 1 seadet oli uuritud *in vivo*. Kuigi viiteliikmesriik pidas mõlemat seadet lubatavaks, ei pidanud vastuolev asjaomane liikmesriik *in vitro* andmeid sobivaks ninasuspensioonide samaväärsuse tõestamise jaoks ja leidis seetõttu, et pump 2 seadme kohta ei ole ekvivalentsust näidatud. Lisaks tõstas vastuolev asjaomane liikmesriik küsimused seoses kasutatud statistilise metodikaga. Seetõttu algatati 2012. aasta veebruaris menetlus artikli 29 lõike 4 kohaselt.

Inimravimite komitee märkis, et taotleja oli saanud inimravimite komiteelt teaduslikku nõu kliinilise programmi kohta, kus oli öeldud, et lokaalselt manustatavate ja lokaalselt toimivate ravimite puhul, mis sisaldavad tuntud koostisosi, võib ekvivalentsuse näitamiseks põhimõtteliselt kasutada *in vitro* lähenemist, kui see on õigustatud. Mometasoonfuroaadi väikese süsteemse bioaadavuse ja halva imendumise tõttu seedetraktist otsustas taotleja mitte teha farmakokineetilisi või farmakodünaamilisi uuringuid. Taotleja viis selle asemel läbi võrdlevad *in vitro* uuringud väljapakutud ja võrdlusravimite vahel mõlema spreipumbaseadme jaoks. Olles hinnanud spreipumpade jõudlust ja spreis oleva suspensiooni omadusi, nõustus inimravimite komitee, et on piisavalt tõendeid toimeaine suspensiooni võrreldava osakeste suuruse jaotuse kohta väljapakutud ravimite ja võrdlusravimi vahel. Arvestades, et osakeste suuruse jaotumine on lahustuvuse adekvaatne näitaja, järeldas inimravimite komitee, et väljapakutud ja võrdlusravimi lahustuvusomadused on ekvivalentsed sõltumata kasutatavast spreipumbast. Kuna inimravimite komitee leidis, et lahustumiskiirus määrab ära lokaalse toimeaine saadavuse, järeldas inimravimite komitee, et väljapakutud ja võrdlusravimite võimalikud erinevused ei mõjuta väljapakutud ravimite kasulikkuse ja riski tasakaalu. Inimravimite komitee leidis, et seda toetavad samaväärse terapeutilise efektiivsuse tõendid, mis saadi III faasi kliinilisest uuringust, mis võrdles pump 1 spreipumbaga väljapakutud ravimit ja võrdlusravimit.

Inimravimite komitee arutas ka vastuväiteid seoses *in vitro* võrdluses kasutatud statistiliste meetoditega. Vastuolev asjaomane liikmesriik leidis, et olemasolevad *in vitro* andmed ei sobi ravimite samaväärsuse tõestamiseks, sest võrdlemiseks kasutati populatsiooni bioekvivalentsuse (PBE) meetodit, mis koosneb agregaatkriteeriumist, kus keskmiste erinevusi saab kompenseerida varieeruvuse erinevustega. Seetõttu võib PBE meetod olla vähem lubavam, kui keskmise bioekvivalentsuse (ABE) meetod, mida kirjeldatakse inimravimite komitee suukaudsete inhaleeritavate ravimite kliinilise dokumentatsiooni nõuete juhistes „Guideline on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products (OIP)”.<sup>7</sup> Märkides ära, et taotleja oli esitanud

<sup>7</sup> Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1, January 2009). (Suukaudsete inhaleeritavate ravimite kliinilise dokumentatsiooni nõuete juhised, mis hõlmab kahe inhaleeritava ravimi terapeutilise võrdvärsuse tõendamise nõudeid astma ja kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse raviks täiskasvanutel ning astma raviks lastel ja noorukitel) (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1, January 2009).

põhjused PBE kasutamiseks ja see oli varem kindlaksmääratud, leidis inimravimite komitee, et PBE kasutamine bioekvivalentsuse uuringutes ei ole soovitatav, sest võib viia ravimitevahelise suurema varieeruvuse tunnistamiseni. Siiski pidas inimravimite komitee konkreetsel juhul kasutatud statistiliste meetodite adekvaatsust sekundaarseks võrreldes *in vitro* andmete hindamisega. Need andmed toetavad olemasolevaid *in vivo* andmeid, mida peeti piisavaks järeldusele jõudmiseks.

Olles hinnanud kõiki olemasolevaid andmeid, leidis inimravimite komitee, et tõendid võrreldava osakeste suuruse jaotumise kohta ning sadestumise lokalisatsiooni ja mustri kohta väljapakutud ning võrdlusravimite vahel näitavad võrreldavat lahustuvust, mis on omakorda võrreldava ohutuse ja efektiivsuse näitaja. Seda toetasid esimese spreipumbaga saadud kliinilised andmed. Kokkuvõttes, kaaludes kõiki olemasolevaid tõendeid, leidis inimravimite komitee, et on piisavalt näidatud võimalikke erinevusi pump 1 või pump 2 pumbaga varustatud väljapakutud ravimi ja võrdlusravimi vahel, kuid need ei mõjuta väljapakutud ravimite ohutust ja efektiivsust. Seetõttu pidas inimravimite komitee väljapakutud ravimite kasulikkuse ja riski tasakaalu positiivseks.

### ***Positiivse arvamuse alused***

Arvestades, et

- inimravimite komitee hindas kõiki taotleja esitatud andmeid;
- inimravimite komitee leidis, et läbiviidud *in vitro* võrdluste andmed kinnitavad, et väljapakutud ravimite ja võrdlusravimi osakeste suuruse jaotumine ning suspensiooni sadenemise piirkonnad ja mustrid ninas on võrreldavad;
- inimravimite komitee pidas osakeste suuruse jaotumist ja sadenemise lokalisatsiooni ning mustrit piisavateks lahustuvuse näitajateks ja leidis seetõttu, et väljapakutud ja võrdlusravimitel on võrreldavad lahustuvusomadused;
- inimravimite komitee pidas piisavalt tõestatuks, et võimalikud erinevused esimese või teise pumbaga varustatud väljapakutud ravimi ja võrdlusravimi vahel ei mõjuta väljapakutud ravimite ohutust ning efektiivsust olemasolevate *in vitro* tõendite alusel, mida toetasid ka kliinilised andmed, mis saadi esimese spreipumbaga varustatud väljapakutud ravimi kasutamisel;
- inimravimite komitee pidas väljapakutud ravimite kasulikkuse ja riski tasakaalu positiivseks;

soovib inimravimite komitee anda müügiloa, milles ravimi omaduste kokkuvõte, pakendi märgistus ja pakendi infoleht jäävad sellisteks nagu viimases versioonis, milleni jõuti kooskõlastusrühma menetluse jooksul, nagu on märgitud Mometasone Furoate Sandoze ja sarnaste nimetuste III lisas (vt I lisa).