

## **Liite II**

*Tieteelliset johtopäätökset ja myönteisen lausunnon perusteet*

## Tieteelliset johtopäätökset

### ***Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Mometasone Furoate Sandoz ja muita kauppanimiä (ks. liite I)***

Mometasonifuroaatti on paikallisesti vaikuttava glukokortikosteroidi, jolla on tulehdusta estäviä tai lievittäviä ominaisuuksia annoksilla, jotka eivät vaikuta systeemisesti. Hakija toimitti hakemuksen Mometasone Furoate Sandoz 50 mikrog. / annos-nenäsumutteesta, joka on tarkoitettu siitepölynuhan, ympärivuotisen nuhan ja nenäpolyyppien oireiden hoitoon. Hakemus koski kahta erilaista sumutepumppulaitetta (Laite 1 ja Laite 2). Hakija toimitti *in vitro* -tietoja molemmista malleista, mutta vain Laite 1-mallia tutkittiin *in vivo*. Viitejäsenvaltio piti molempia pumppumalleja hyväksyttävänä, mutta vastustava asianosainen jäsenvaltio ei katsonut *in vitro* -tietojen olevan riittäviä, jotta samanarvoisuus nenäsuspensioiden kanssa olisi voitu osoittaa. Siksi tämä jäsenvaltio katsoi, ettei samanarvoisuutta ollut osoitettu Laite 2-pumppumallin osalta. Lisäksi vastustava asianosainen jäsenvaltio toi esiin sovellettuja tilastomenetelmiä koskevia huolenaiheita. Näin ollen 29 artiklan 4 kohdan mukainen menettely aloitettiin helmikuussa 2012.

Lääkevalmistekomitea totesi, että hakija oli saanut komitealta kliinistä ohjelmaansa koskevaa neuvontaa. Tuolloin oli mainittu, että paikallisesti käytettävissä ja vaikuttavissa valmisteissa, jotka sisältävät tunnettuja ainesosia, *in vitro* -menetelmää voidaan periaatteessa käyttää samanarvoisuuden osoittamiseen, mikäli tällainen menettelytapa on perusteltua. Koska mometasonifuroaatin systeeminen biologinen hyötyosuus on pieni ja koska se imeytyy huonosti ruoansulatuskanavasta, hakija päätti olla tekemättä farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia tutkimuksia. Sen sijaan hakija teki ehdotettua valmistetta ja vertailuvalmistetta vertailevia *in vitro* -tutkimuksia kummallakin sumutepumppulaitteella. Arvioituaan sumutepumppujen suorituskyvyn ja sumutteen sisältämän suspension ominaisuudet lääkevalmistekomitea päätti, että on riittävästi näyttöä siitä, että vaikuttavaa ainetta sisältävän suspension hiukkaskoon jakautuminen ehdotetuissa valmisteissa ja vertailuvalmisteissa on verrannollista. Koska hiukkaskoon jakautuminen on riittävä ilmaisin liukoisuudesta, lääkevalmistekomitea katsoi, että ehdotetun valmisteen ja vertailuvalmisteen liukenemisominaisuudet ovat samanlaisia riippumatta käytetystä sumutepumppulaitteesta. Lääkevalmistekomitea totesi, että liukoisuus määrittää vaikuttavan aineen saatavuuden paikallisesti, ja päätti, että tiedot vahvistavat sen, etteivät mahdolliset erot ehdotetun valmisteen ja vertailuvalmisteen välillä vaikuta ehdotettujen valmisteiden hyöty-riskisuhteeseen. Komitea totesi, että tämä sai tukea samanarvoista terapeuttista tehoa koskevasta näytöstä, jota saatiin vaiheen III kliinisestä tutkimuksesta, jossa vertailtiin ehdotettua valmistetta Laite 1-sumutepumppulaitteeseen ja vertailuvalmisteeseen.

Lisäksi lääkevalmistekomitea keskusteli vastalauseista, jotka koskivat *in vitro* -vertailussa käytettyä tilastollista menetelmää. Vastustava jäsenvaltio katsoi, että käytettävissä olevat *in vitro* -tiedot eivät riitä valmisteiden samanarvoisuuden osoittamiseen, koska vertailu tehtiin käyttäen Population Bioequivalence (PBE) -menetelmää, joka koostuu yhdistellyistä kriteereistä, joissa keskiarvojen eroja voidaan kompensoida vaihtelevuuden eroilla. Sen vuoksi PBE-menetelmä saattaa olla sallivampi kuin Average Bioequivalence (ABE) -menetelmä, jota on kuvattu lääkevalmistekomitean *Guideline on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products (OIP)* -ohjeissa.<sup>1</sup> Komitea pani merkille, että hakija oli esittänyt perustelut PBE-

<sup>1</sup> Ohjeet suun kautta sisäänhengitettävien valmisteiden kliinistä dokumentointia koskevista vaatimuksista, mukaan luettuina vaatimukset terapeuttisen samanarvoisuuden osoittamisesta kahden sisäänhengitettävän, astmaa ja ahtauttavaa keuhkosairautta (COPD:tä) sairastavien aikuisten sekä astmaa sairastavien lasten ja nuorten hoidossa käytettävän valmisteen välillä.

menetelmän käytölle ja että sen käyttö oli määritelty tarvittaessa ennalta, mutta komitea totesi, että PBE:n käyttö biologisen samanarvoisuuden tutkimuksissa ei ole suotavaa, koska se voi johtaa siihen, että lääkevalmisteiden osalta aletaan hyväksyä suurempaa vaihtelevuutta. Tässä nimenomaisessa tapauksessa lääkevalmistekomitea piti sovellettujen tilastollisten menetelmien asianmukaisuutta kuitenkin vähemmän tärkeänä kuin saatavissa olevien *in vitro* -tietojen arviointia, joita tukivat saatavissa olevat *in vivo* -tiedot, joita puolestaan pidettiin riittävinä päätelmien tekemiseksi.

Arvioituaan kaikki saatavissa olevat tiedot lääkevalmistekomitea päätti, että näyttö sumutteen vertailukelpoisesta hiukkaskoon jakautumisesta sekä deposition paikasta ja leviämismallista ehdotetun valmisteiden ja vertailuvalmisteiden välillä viittaa verrattavissa olevaan liukenevuuteen, joka puolestaan on merkki verrannollisesta turvallisuudesta ja tehokkuudesta. Tämä päätelmä sai lisätukea Laite 1-sumutepumppua koskevista kliinisistä tiedoista. Kaiken saatavissa olevan näytön perusteella lääkevalmistekomitea piti riittävästi osoitettuna, että mahdolliset erot joko Laite 1- tai Laite 2-sumutepumppulaitteissa olevan ehdotetun valmisteiden ja vertailuvalmisteiden välillä eivät vaikuta ehdotettujen valmisteiden turvallisuuteen ja tehokkuuteen ja että ehdotettujen valmisteiden hyöty-riskisuhde on näin ollen suotuisa.

### ***Myönteisen lausunnon perusteet***

Ottaen huomioon, että

- lääkevalmistekomitea arvioi kaikki hakijan toimittamat perustelut
- lääkevalmistekomitea katsoi, että toteutettujen *in vitro* -vertailujen tulokset vahvistavat, että suspension hiukkaskoon jakautuminen sekä deposition paikat ja leviämismallit nenässä ovat vertailukelpoisia ehdotettujen valmisteiden ja vertailuvalmisteiden osalta
- lääkevalmistekomitea piti hiukkaskoon jakautumista ja deposition paikkaa ja leviämismallia riittävinä merkkeinä liukoisuudesta ja sen perusteella päätti, että ehdotetun valmisteiden ja vertailuvalmisteiden liukoisuusominaisuudet ovat vertailukelpoiset
- lääkevalmistekomitea piti näin ollen riittävästi osoitettuna, että mahdolliset erot joko Laite 1- tai Laite 2-pumppulaitteissa olevan ehdotetun valmisteiden ja vertailuvalmisteiden välillä eivät vaikuta ehdotettujen valmisteiden turvallisuuteen ja tehokkuuteen saatavissa olevan *in vitro* -näytön ja Laite 1-sumutepumppussa olevan ehdotetun valmisteiden käyttämisestä saatujen kliinisten tietojen perusteella
- lääkevalmistekomitea piti ehdotettujen valmisteiden hyöty-riskisuhdetta suotuisana

lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan myöntämistä Mometasone Furoate Sandozille ja muille kauppanimille (katso liite I), joiden valmisteyhteenvedon, pakkausmerkintöjen ja pakkausselosteen lopulliset koordinoitiryhmämenettelyn yhteydessä laaditut versiot on esitetty liitteessä III.