

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas priimti teigiamą nuomonę

Mokslinės išvados

Mometasone Furoate Sandoz ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Mometazono furoatas yra išviršinis gliukokortikosteroidas, kuris, vartojamas tokiomis dozėmis, kurios neturi sisteminio poveikio, vietiškai slopina uždegimą. Pareiškėjas pateikė paraišką dėl Mometasone Furoate Sandoz 50 µg/dozėje – nosies purškalo su dviem skirtingais mechaniniais purkštukais (Prietaisas 1 ir Prietaisas 2) – rinkodaros teisės suteikimo pagal sezoninio alerginio arba nuolatinio rinito simptomų ir nosies polipozės gydymo indikaciją. Pareiškėjas pateikė *in vitro* tyrimų su abiem purkštukais duomenis, tačiau *in vivo* buvo ištirtas tik Prietaisas 1. Referencinė valstybė laikėsi nuomonės, kad galima patvirtinti abu purkštukus, tačiau prieštaraujančiosios susijusios valstybės narės (SVN) nuomone, *in vitro* tyrimų duomenys nėra patikimas pakaitinis rodiklis į nosį vartojamų suspensijų lygiavertiškumui vertinti, todėl ji laikėsi nuomonės, kad pasiūlyto preparato su Prietaisu 2 lygiavertiškumas referenciniam preparatui neįrodytas. Be to, prieštaraujančioji SVN išreiškė abejonių dėl taikytų statistinių metodų. Todėl 2012 m. vasario mėn. pradėta 29 straipsnio 4 dalyje numatyta procedūra.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) atkreipė dėmesį, kad pareiškėjas konsultavosi su CHMP mokslininkais dėl klinikinių tyrimų programos, teigdamas, kad siekiant įrodyti vietiškai vartojamų vietinio poveikio preparatų, kurių sudedamosios dalys yra žinomos, lygiavertiškumą iš esmės galima taikyti *in vitro* tyrimų metodą, jeigu šis metodas taikomas pagrįstai. Dėl nedidelio mometazono furoato sisteminio biologinio įsisavinamumo ir prastos jo absorbcijos iš virškinimo trakto pareiškėjas nusprendė, užuot atlikęs farmakokinetinius ar farmakodinaminius tyrimus, atlikti palyginamuosius pasiūlyto ir referencinio preparatų *in vitro* tyrimus su abiem mechaniniais purkštukais. Įvertinęs purškalo pompų eksploatacines savybes ir purškiamosios suspensijos savybes, CHMP sutiko, kad yra pakankamai įrodymų, patvirtinančių, kad pasiūlytų ir referencinio preparatų veikliosios medžiagos suspensijos dalelių pasiskirstymas pagal dydį yra panašus, ir kad šių preparatų nusėdimo vieta ir nusėdimo ypatumai panašūs. Todėl, atsižvelgdamas į tai, kad dalelių pasiskirstymas pagal dydį yra tinkamas tirpumo rodiklis, CHMP priėjo prie išvados, kad pasiūlyto ir referencinio preparatų tirpumo savybės yra vienodos, nepaisant to, koks mechaninis purkštukas naudojamas. Laikydamasis nuomonės, kad tirpimo greitis lemia vietinį veikliosios medžiagos įsisavinamumą, CHMP padarė išvadą, kad šie duomenys patvirtina, kad galimi pasiūlyto ir referencinio preparato skirtumai neturėtų įtakos pasiūlytų preparatų naudos ir rizikos santykiui. CHMP nuomone, tai patvirtino lygiavertį terapinį veiksmingumą įrodantys duomenys, surinkti III fazės klinikiniame tyrime, kuriame su Prietaiso 1 mechaniniu purkštuku naudojamas pasiūlytas preparatas buvo lyginamas su referenciniu preparatu.

CHMP taip pat aptarė išreikštus prieštaravimus dėl statistinių metodų, taikytų lyginant *in vitro* tyrimų duomenis. Prieštaraujančioji SVN laikėsi nuomonės, kad turimi *in vitro* tyrimų duomenys yra nepatikimas pakaitinis rodiklis preparatų lygiavertiškumui vertinti, kadangi *in vitro* tyrimų duomenys buvo lyginami taikant populiacinio biologinio įsisavinamumo (PBI, angl. *Population Bioequivalence*, PBE) metodą; vadovaujantis šiuo metodu, naudojamas sudėtinis kriterijus, kurį taikant vidurkių skirtumus galima išlyginti kintamumo skirtumais. Todėl šis metodas gali būtų liberalesnis, nei vidutinio biologinio įsisavinamumo (angl. *Average Bioequivalence*, ABE) metodas, aprašytas CHMP parengtose inhaliuojamųjų preparatų klinikinei dokumentacijai keliamų reikalavimų gairėse¹. Nors CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad pareiškėjas pagrindė PBI metodo

¹ Inhaliuojamųjų preparatų klinikinei dokumentacijai keliamų reikalavimų gairės (angl. *Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products*), kuriose nustatyti dviejų inhaliuojamųjų

pasirinkimą ir kad šį metodą buvo numatyta naudoti iš anksto, komiteto nuomone, atliekant biologinio lygiavertiškumo tyrimus, PBĮ metodo geriau nenaudoti, nes pagal šį metodą lygiaverčiais gali būti pripažįstami daugiau skirtingų charakteristikų turintys vaistiniai produktai. Nepaisant to, CHMP laikėsi nuomonės, kad šiuo konkrečiu atveju taikytų statistinių metodų tinkamumas ne toks svarbus, kaip turimų *in vitro* tyrimų duomenų vertinimas; be to, kartu pateikti turimi *in vivo* duomenys, todėl nuspręsta, kad turimų duomenų pakanka išvadai padaryti.

Įvertinęs visus turimus duomenis, CHMP priėjo prie išvados, kad iš duomenų, kuriais įrodyta, kad pasiūlyto ir referencinio preparatų dalelių pasiskirstymas pagal dydį bei nusėdimo vieta ir ypatumai yra panašūs, matyti, kad šių preparatų tirpumas panašus, o tai savo ruožtu patvirtina, kad šių preparatų saugumas ir veiksmingumas panašūs. Šią išvadą taip pat patvirtina klinikinių tyrimų su Prietaiso 1 mechaniniu purkštuku duomenys. Taigi, atsižvelgdamas į visus turimus įrodymus, CHMP laikėsi nuomonės, kad pareiškėjas tinkamai įrodė, kad galimi su Prietaiso 1 arba Prietaiso 2 pompa naudojamo pasiūlyto preparato ir referencinio preparato skirtumai neturi įtakos pasiūlytų preparatų saugumui ir veiksmingumui, todėl jų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

Pagrindas priimti teigiamą nuomonę

Kadangi

- CHMP įvertino visus pareiškėjo pateiktus duomenis;
- CHMP nuomone, *in vitro* tyrimų duomenų palyginimo rezultatai patvirtina, kad pasiūlytų preparatų dalelių pasiskirstymas pagal dydį bei suspensijos nusėdimo nosyje vieta ir nusėdimo ypatumai yra panašūs į referencinio preparato;
- CHMP laikėsi nuomonės, kad dalelių pasiskirstymas pagal dydį bei nusėdimo vieta ir ypatumai yra tinkami tirpumo rodikliai, todėl priėjo prie išvados, kad pasiūlyto ir referencinio preparatų tirpumo savybės panašios;
- todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad pareiškėjas tinkamai įrodė, kad galimi su Prietaiso 1 arba Prietaiso 2 pompa naudojamo pasiūlyto preparato ir referencinio preparato skirtumai neturi įtakos pasiūlytų preparatų saugumui ir veiksmingumui, kaip pagrįsta turimais *in vitro* tyrimų duomenimis, kurie pateikti kartu su klinikinių su Prietaiso 1 mechaniniu purkštuku naudoto pasiūlyto preparato tyrimų duomenimis;
- CHMP laikėsi nuomonės, kad pasiūlytų preparatų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas;

CHMP rekomendavo suteikti Mometasone Furoate Sandoz ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis paliekami tokie patys, kokie patvirtinti kaip III priede pateiktos galutinės Koordinavimo grupės procedūros metu suderintos šių informacinių dokumentų versijos, rinkodaros teises.

preparatų, skirtų astma ir lėtine obstrukcine plaučių liga sergančių suaugusiųjų bei astma sergančių vaikų ir paauglių gydymui, terapinio lygiavertiškumo įrodymo reikalavimai (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1, 2009 m. sausis).