

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pozitīva atzinuma pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Mometasone Furoate Sandoz un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Mometazona furoāts ir lokāli lietojams glikokortikosteroīds ar lokālu pretiekaisuma darbību devās, kas nav sistēmiski aktīvas. Pieteikuma iesniedzējs iesniedza *Mometasone Furoate Sandoz* 50 mkg/devā pieteikumu sezonāla alerģiska vai pastāvīga rinīta un deguna polipu simptomu ārstēšanai deguna aerosola veidā ar divām dažādām aerosola sūkņa ierīcēm (Ierīce 1 un Ierīce 2). Pieteikuma iesniedzējs iesniedza *in vitro* datus par abām ierīcēm, taču tikai Ierīce 1 bija pētīta *in vivo*. Lai gan atsaucē dalībvalsts uzskatīja, ka abas ierīces var apstiprināt, iebilstošā iesaistītā dalībvalsts (*CMS*) uzskatīja, ka *in vitro* dati nav derīgs ekvivalences surogātraksturlielums intranazāli lietojamām suspensijām un tādēļ pauda, ka Ierīcei 2 ekvivalence nav pierādīta. Turklāt iebilstošā iesaistītā dalībvalsts izteica bažas par izmantoto statistisko metodiku. Tādēļ 2012. gada februārī ierosināja procedūru saskaņā ar 29. panta 4. punktu.

CHMP ņēma vērā, ka pieteikuma iesniedzējs bija saņēmis zinātnisko konsultāciju no *CHMP* par klīnisko programmu. Komiteja norādījusi, ka lokāli lietojamām lokālas darbības zālēm ar zināmām sastāvdaļām, lai pierādītu ekvivalenci, principā var izmantot *in vitro* pieeju, ja šāda pieeja ir pamatota. Tā kā mometazona furoātam ir maza sistēmiskā biopieejamība, un tas slikti uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta, pieteikuma iesniedzējs nolēma neveikt farmakokinētikas vai farmakodinamikas pētījumus, bet to vietā veikt salīdzinošus *in vitro* pētījumus abām aerosola sūkņa padeves ierīcēm ar pieteikumā iekļautajām un atsaucē zālēm. Pēc aerosola sūkņu veiktspējas un aerosolā iepildītās suspensijas īpašību novērtēšanas *CHMP* atzina, ka ir iegūti atbilstoši pierādījumi par salīdzināmu pieteikumā iekļauto un atsaucē zāļu aktīvās vielas suspensijas daļiņu lieluma izkliedi, kā arī piekrita pierādījumiem par izguļsnēšanas salīdzināmās vietās un veidā. Ņemot vērā, ka daļiņu izmēra izkliede ir atbilstošs šķīdības rādītājs, *CHMP* secināja, ka pieteikumā iekļauto un atsaucē zāļu šķīdības īpašības ir ekvivalentas neatkarīgi no izmantotās aerosola sūkņa ierīces. Tā kā *CHMP* aktīvās vielas lokālās pieejamības noteikšanai ņēma vērā šķīdības pakāpi, *CHMP* arī secināja, ka dati apstiprina, ka iespējamās atšķirības starp pieteikumā iekļautajām un atsaucē zālēm neietekmētu pieteikumā iekļauto zāļu ieguvumu un riska attiecību. *CHMP* ņēma vērā, ka to apliecina līdzvērtīgas terapeitiskās efektivitātes pierādījumi, kas iegūti III fāzes klīniskajā pētījumā, salīdzinot ar Ierīces 1 sūkņa aerosolu lietotas pieteikumā iekļautās zāles ar atsaucē zālēm.

CHMP apsprieda arī iebildumus par statistikas metodiku, kas izmantota *in vitro* salīdzinājumu veikšanai. Iebilstošā iesaistītā dalībvalsts uzskatīja, ka pieejamie *in vitro* dati nav derīgs zāļu ekvivalences surogātraksturlielums, jo salīdzināšana ir veikta, izmantojot populācijas bioekvivalences (*PBE*) metodi, kas ietver apvienotu kritēriju, kad mainīguma atšķirības var kompensēt līdzekļu atšķirības. Tādēļ *PBE* metode var būt daudz pieļaujošāka nekā vidējās bioekvivalences (*ABE*) metode, kas aprakstīta *CHMP* "Vadlīnijā par perorāli inhalējamo zāļu (*OIP*) dokumentācijai izvirzītajām prasībām".¹ Ņemot vērā, ka pieteikuma iesniedzējs bija iesniedzis *PBE* izmantošanas pamatojumu un ka šīs metodes izmantošana bija iepriekš noteikta piemērotos gadījumos, *CHMP* uzskatīja, ka *PBE* izmantošana bioekvivalences pētījumos nav vēlama, jo tā rezultātā var tikt akceptēti augstāki mainīguma līmeņi starp zālēm. Taču šajā specifiskajā gadījumā *CHMP* uzskatīja, ka izmantoto statistikas metožu piemērotībai ir sekundāra nozīme

¹ Vadlīnija par perorāli inhalējamo zāļu (*OIP*) klīniskai dokumentācijai izvirzītajām prasībām, kas ietver prasības par nepieciešamību pierādīt terapeitisko ekvivalenci divām inhalējamām astmas un hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (*HOPS*) ārstēšanai pieaugušajiem un astmas ārstēšanai bērniem un pusaudžiem lietojamām zālēm (*CPMP/EWP/4151/00* 1. red., 2009. gada janvāris).

salīdzinājumā ar pieejamo *in vitro* datu novērtēšanu, ko apliecina pieejamie *in vivo* dati, kurus uzskatīja par pietiekamiem, lai izdarītu secinājumus.

Novērtējot visus pieejamos datus, CHMP secināja, ka pierādījumi par salīdzināmu daļiņu lieluma izkliedi, kā arī izgulsnējumu vietu un raksturu starp pieteikumā iekļautajām un atsaucēs zālēm liecina par salīdzināmu šķīdību, kas, savukārt, liecina par salīdzināmu drošumu un iedarbīgumu. To apliecināja arī klīniskie dati, kas iegūti ar Ierīces 1 aerosola sūkni. Ņemot vērā visus pieejamos pierādījumus, CHMP uzskatīja, ka ir atbilstoši pierādīts, ka iespējamās atšķirības starp pieteikumā iekļautajām zālēm, kas lietotas ar Ierīces 1 sūkni vai ar Ierīces 2 sūkni, un atsaucēs zālēm neietekmē pieteikumā iekļauto zāļu drošumu un iedarbīgumu un tādēļ pieteikumā iekļauto zāļu ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva.

Pozitīva atzinuma pamatojums

Tā kā

- CHMP novērtēja visus pieteikuma iesniedzēja iesniegtos datus;
- CHMP uzskatīja, ka *in vitro* veikto salīdzinājumu rezultāti apstiprina, ka pieteikumā iekļauto un atsaucēs zāļu daļiņu lieluma izkliede, kā arī suspensijas izgulsnējumu vieta un raksturs degunā ir salīdzināmi;
- CHMP uzskatīja, ka daļiņu lieluma izkliede un izgulsnējumu vieta un raksturs ir atbilstoši šķīdības indikatori, un tādēļ secināja, ka pieteikumā iekļautajām un atsaucēs zālēm ir salīdzināmas šķīdības īpašības;
- tādēļ, pamatojoties uz pieejamiem *in vitro* pierādījumiem, CHMP uzskatīja, ka ir atbilstoši pierādīts, ka iespējamās ar Ierīces 1 vai Ierīces 2 sūkni lietotu pieteikumā iekļauto un atsaucēs zāļu atšķirības neietekmē pieteikumā iekļauto zāļu drošumu un iedarbīgumu, un to apliecināja arī klīniskie dati, kas iegūti, lietojot pieteikumā iekļautās zāles ar Ierīces 1 aerosola sūkni;
- CHMP uzskatīja, ka pieteikumā iekļauto zāļu ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva;

CHMP ieteica izsniegt reģistrācijas apliecību, kurai zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija paliek tādi paši kā galīgās versijas, par kurām ir panākta vienošanās koordinācijas grupas procedūrā, kā minēts III pielikumā *Mometasone Furoate Sandoz* un sinonīmisku nosaukumu zālēm (skatīt I pielikumu).