

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie pozitívneho stanoviska

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Mometasone Furoate Sandoz a súvisiace názvy (pozri prílohu I)

Mometazón furoát je lokálny glukokortikosteroid s lokálnymi protizápalovými vlastnosťami v dávkach, ktoré nie sú systémovo účinné. Žiadateľ podal žiadosť pre liek Mometasone Furoate Sandoz 50 mcg/dávka na liečbu symptómov sezónnej alergickej alebo celoročnej nádchy a nosových polypov vo forme nosového spreja s dvomi rôznymi rozprašovačmi (rozprašovač 1 a rozprašovač 2). Žiadateľ predložil údaje *in vitro* pre oba rozprašovače, aj keď rozprašovač 1 bol preskúmaný *in vivo*. Zatiaľ čo referenčný členský štát usúdil, že sú oba rozprašovače vhodné na povolenie, namietajúci zúčastnený členský štát (CMS) nepovažuje údaje *in vitro* za platnú náhradu ekvivalencie pre nazálne suspenzie, a preto sa domnieval, že ekvivalencia nebola v prípade rozprašovača 2 preukázaná. Okrem toho, namietajúci zúčastnený členský štát mal výhrady týkajúce sa použitého štatistického postupu. Vo februári 2012 sa preto začalo konanie podľa článku 29 ods. 4.

Výbor CHMP poznamenal, že žiadateľovi poskytol vlastné vedecké poradenstvo týkajúce sa klinického programu, pričom uviedol, že pre lokálne aplikované a lokálne pôsobiace produkty s obsahom známych zložiek by sa na preukázanie ekvivalencie v zásade mohol uplatniť prístup *in vitro* za predpokladu, že je tento prístup odôvodnený. Z dôvodu nízkej systémovej biologickej dostupnosti mometazónu furoátu a jeho slabšej absorpcie z gastrointestinálneho traktu sa žiadateľ rozhodol, že nevypracuje žiadne farmakokinetické alebo farmakodynamické štúdie a namiesto nich vypracoval komparatívne štúdie *in vitro* medzi navrhovanými a referenčnými produktmi pre oba rozprašovače. Výbor CHMP po posúdení pôsobenia rozprašovačov a vlastností suspenzie v spreji súhlasil, že existuje dostatočný dôkaz o porovnateľnej distribúcii rozmerov častíc suspenzie účinnej látky medzi navrhovanými produktmi a referenčným produktom, a takisto súhlasil s tým, že porovnateľné miesta a vzorce ukladania boli preukázané. Vzhľadom na skutočnosť, že distribúcia rozmerov častíc je primeraným ukazovateľom rozpustnosti, výbor CHMP dospel k záveru, že rozpustné vlastnosti navrhovaných a referenčných produktov sú ekvivalentné bez ohľadu na použitý rozprašovač. Keďže výbor CHMP zväzil mieru rozpustnosti na stanovenie lokálnej dostupnosti účinnej látky, výbor CHMP dospel k záveru, že z údajov vyplynulo, že potenciálne rozdiely medzi navrhovanými a referenčnými produktmi neovplyvnia pomer prínosu a rizika navrhovaných produktov. Výbor CHMP usúdil, že to vyplýva aj z dôkazu ekvivalentnej terapeutickkej účinnosti zistenej z klinickej štúdie fázy III, v ktorej sa navrhovaný produkt porovnával s rozprašovačom 1 a referenčným produktom.

Výbor CHMP takisto prediskutoval námietky vznesené v súvislosti so štatistickou metodikou použitou na porovnávanie *in vitro*. Namietajúci zúčastnený členský štát sa domnieval, že dostupné údaje *in vitro* nie sú platnou náhradou ekvivalencie produktov, keďže sa uskutočnilo porovnanie pomocou metódy populačnej bioekvivalencie, ktorá pozostáva z doplňujúceho kritéria, pričom nedostatok prostriedkov možno kompenzovať rozdielmi vo variabilite. Metóda populačnej bioekvivalencie preto môže byť tolerantnejšia ako metóda priemernej bioekvivalencie opísaná v *Usmerneniach výboru CHMP k požiadavkám na klinickú dokumentáciu pre perorálne inhalované produkty (OIP)*.¹ Aj keď poznamenáva, že žiadateľ predložil odôvodnenie na používanie metódy

¹ Usmernenie k požiadavkám na klinickú dokumentáciu pre perorálne inhalované produkty (OIP) vrátane požiadaviek na preukázanie terapeutickkej ekvivalencie medzi dvomi inhalovanými produktmi na používanie pri liečbe astmy a chronickej obštrukčnej choroby pľúc v prípade dospelých, ako aj na používanie pri liečbe astmy v prípade detí a mládeže (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1, január 2009).

populačnej bioekvivalencie a že jej používanie bolo pri aplikovaní preddefinované, výbor CHMP usúdil, že používanie metódy populačnej bioekvivalencie v štúdiách skúmajúcich bioekvivalenciu nie je vhodné, keďže môže viesť k akceptovaniu vyššej miery variability medzi liekmi. V tomto konkrétnom prípade však výbor CHMP usúdil, že vhodnosť aplikovanej štatistickej metódy má v porovnaní s hodnotením dostupných údajov *in vitro* sekundárny význam, podporovaný dostupnými údajmi *in vivo*, ktoré sa považovali za dostatočné na utvorenie záveru.

Výbor CHMP po vyhodnotení všetkých dostupných údajov usúdil, že dôkazy o porovnateľnej distribúcii rozmerov častíc, ako aj mieste a vzorci ukladania medzi navrhovanými a referenčnými produktmi poukazujú na porovnateľnú rozpustnosť, ktorá je na druhej strane ukazovateľom porovnateľnej bezpečnosti a účinnosti. Tento názor vychádza aj z klinických údajov získaných na základe rozprašovača 1. Výbor CHMP po zvážení všetkých dostupných dôkazov usúdil, že bolo primerane preukázané, že potenciálne rozdiely medzi navrhovaným produktom vybaveným buď rozprašovačom 1, alebo rozprašovačom 2 a referenčným produktom nemajú vplyv na bezpečnosť a účinnosť navrhovaných produktov, a že pomer prínosu a rizika navrhovaných produktov je preto pozitívny.

Odôvodnenie pozitívneho stanoviska

Kedže

- výbor CHMP dôkladne vyhodnotil údaje, ktoré predložil žiadateľ,
- výbor CHMP usúdil, že výsledky získané z porovnávaní *in vitro* potvrdili, že distribúcia rozmerov častíc, ako aj miesta a vzorce depozície suspenzie navrhovaného a referenčného produktu do nosa sú porovnateľné,
- výbor CHMP usúdil, že distribúcia rozmerov častíc a miesto a vzorec depozície sú primeranými ukazovateľmi rozpustnosti, a preto dospel k záveru, že navrhované a referenčné produkty majú porovnateľné vlastnosti týkajúce sa rozpustnosti,
- výbor CHMP preto usúdil, že bolo primerane preukázané, že potenciálne rozdiely medzi navrhovaným produktom vybaveným buď rozprašovačom 1, alebo rozprašovačom 2 a referenčným produktom nemajú vplyv na bezpečnosť a účinnosť navrhovaných produktov na základe dostupných dôkazov *in vitro* a klinických údajov získaných prostredníctvom navrhovaného produktu doplneného o rozprašovač 1,
- výbor CHMP považoval pomer prínosu a rizika navrhovaného produktu za pozitívny,

výbor CHMP odporučil vydať povolenia na uvedenie na trh, pre ktoré sú súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov ako konečné verzie dosiahnuté počas postupu koordinačnej skupiny uvedené v prílohe III pre liek Mometasone Furoate Sandoz a súvisiace názvy (pozri prílohu I).