

Dodatek II

Znanstveni zaključki in podlaga za pozitivno mnenje

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Mometasone Furoate Sandoz in povezanih imen (glejte Prilogo I)

Mometazonfuroat je topični glukokortikosteroid z lokalnim protivnetnim učinkom pri odmerkih, ki niso sistemsko aktivni. Predlagatelj je predložil vlogo za zdravilo Mometasone Furoate Sandoz 50 mcg/odmerek za zdravljenje simptomov sezonskega alergijskega ali celoletnega rinitisa in nosnih polipov v obliki pršila za nos z dvema različnima pripomočkoma s pršilno črpalko (pripomoček 1 in pripomoček 2). Predlagatelj je predložil podatke *in vitro* za oba pripomočka, vendar so *in vivo* preverili le pripomoček 1. Čeprav je bila referenčna država članica mnenja, da je mogoče odobriti oba pripomočka, je nasprotujoča zadevna država članica menila, da podatki *in vitro* niso veljaven nadomestek enakovrednosti suspenzij za nos in da za pripomoček 2 enakovrednost ni bila dokazana. Poleg tega je nasprotujoča zadevna država članica sprožila zadržek glede uporabljene statistične metodologije. Zato je bil februarja 2012 sprožen postopek skladno s členom 29(4).

CHMP je ugotovil, da je predlagatelj prejel znanstven nasvet CHMP glede kliničnega programa, v katerem je navedeno, da je za dokaz enakovrednosti lokalno nanesenih in lokalno delujočih zdravil z znanimi sestavinami načeloma možno uporabiti pristop *in vitro* pod pogojem, da je ta pristop utemeljen. Zaradi majhne sistemske biološke uporabnosti mometazonfuroata in njegove slabe absorpcije iz prebavil se je predlagatelj odločil, da ne bo opravil farmakokinetičnih ali farmakodinamičnih študij, ampak primerjalne študije *in vitro* s predlaganim in referenčnim zdravilom za oba pripomočka za vnos s pršilno črpalko. CHMP je ocenil zmogljivost pršilnih črpalk in lastnosti suspenzije v pršilu ter se strinjal, da obstajajo zadostni dokazi primerljivosti porazdelitve velikosti delcev suspenzije zdravilne učinkovine med predlaganima zdraviloma in referenčnim zdravilom. Strinjal se je tudi, da so bile primerljive lokacije in vzorci nanosa dokazani. CHMP je upošteval, da je porazdelitev velikosti delcev zadosten pokazatelj topnosti, zato je menil, da so topnostne lastnosti predlaganih zdravil in referenčnega zdravila enakovredne, neodvisno od uporabljenega pripomočka s pršilno črpalko. CHMP je za določanje lokalne uporabnosti zdravilne učinkovine upošteval hitrost raztapljanja, zato je zaključil, da podatki potrjujejo, da možne razlike med predlaganima zdraviloma in referenčnim zdravilom ne bodo vplivale na razmerje koristi in tveganj predlaganih zdravil. CHMP je menil, da to podpira dokaz enakovredne terapevtske učinkovitosti iz klinične študije III. faze, v kateri so primerjali predlagano zdravilo s pršilno črpalko pripomočka 1 in referenčno zdravilo.

CHMP je razpravljal tudi o zadržkih, ki so bili izpostavljeni pri statistični metodologiji, uporabljeni v primerjavi *in vitro*. Nasprotujoča država članica je menila, da razpoložljivi podatki *in vitro* niso veljaven nadomestek enakovrednosti zdravil, saj je bila primerjava opravljena z metodo populacijske biološke enakovrednosti (PBE), ki vsebuje združeno merilo, v katerem se lahko razlike v povprečju kompenzirajo z razlikami v variabilnosti. Metoda PBE bi lahko tako bila popustljivejša kot metoda povprečne biološke enakovrednosti (ABE), ki je opisana v *Smernici odbora CHMP o zahtevah za klinično*

dokumentacijo za peroralno inhalirana zdravila (OIP).¹ Čeprav je ugotovil, da je predlagatelj predložil utemeljitve uporabe metode PBE in da je bila ta metoda, kjer je bila uporabljena, v naprej določena, je CHMP menil, da uporaba metode PBE v študijah biološke enakovrednosti ni zaželeno, saj lahko privede do sprejema višjih ravni variabilnosti med zdraviloma. Vendar je CHMP v tem posebnem primeru menil, da je ustreznost uporabljenih statističnih metod drugotnega pomena v primerjavi z ocenjevanjem razpoložljivih podatkov *in vitro*, ki jih podpirajo razpoložljivi podatki *in vivo*, kar se je štelo zadostno za sprejem zaključka.

CHMP je po oceni vseh razpoložljivih podatkov zaključil, da dokazi primerljivosti porazdelitve velikosti delcev ter lokacije in vzorcev nanosa med predlaganima zdraviloma in referenčnim zdravilom kažejo primerljivo topnost, ki je pokazatelj primerljive varnosti in učinkovitosti. To podpirajo še klinični podatki, dobljeni s pršilno črpalko pripomočka 1. Torej, CHMP je po upoštevanju vseh razpoložljivih podatkov menil, da je zadostno dokazano, da možne razlike med predlaganim zdravilom, opremljenim bodisi s črpalko pripomočka 1 bodisi s črpalko pripomočka 2, ter referenčnim zdravilom ne vplivajo na varnost in učinkovitost predlaganih zdravil ter da je zato razmerje koristi in tveganj predlaganih zdravil pozitivno.

Podlaga za pozitivno mnenje

Ob upoštevanju naslednjega:

- CHMP je ocenil vse razpoložljive podatke, ki jih je predložil predlagatelj;
- CHMP je menil, da rezultati opravljenih primerjav *in vitro* potrjujejo, da so porazdelitev velikosti delcev ter lokacije in vzorci nanosa suspenzije v nos predlaganih zdravil in referenčnega zdravila primerljivi;
- CHMP je menil, da so porazdelitev velikosti delcev ter lokacija in vzorec nanosa zadostni pokazatelji topnosti, in zato zaključil, da imata predlagano in referenčno zdravilo primerljive topnostne lastnosti;
- CHMP je zato menil, da je na osnovi razpoložljivih dokazov *in vitro* ter dodatnih dokazov iz kliničnih podatkov, dobljenih z uporabo predlaganega zdravila, opremljenega s črpalko pripomočka 1, zadostno dokazano, da možne razlike med predlaganim zdravilom, opremljenim bodisi s črpalko pripomočka 1 bodisi s črpalko pripomočka 2, ter referenčnim zdravilom ne vplivajo na varnost in učinkovitost predlaganih zdravil;
- CHMP je menil, da je razmerje koristi in tveganj predlaganih zdravil pozitivno;

je CHMP priporočil odobritev dovoljenja za promet z zdravilom, za katerega povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo ostajajo enaki kot končne različice, dogovorjene med postopkom Usklajevalne skupine, kot je navedeno v Prilogi III za zdravilo Mometasone Furoate Sandoz in povezana imena (glejte Prilogo I).

¹ Smernica o zahtevah za klinično dokumentacijo za peroralno inhalirana zdravila (OIP), vključno z zahtevami za dokaz terapevtske enakovrednosti dveh inhaliranih zdravil, ki se uporabljata za zdravljenje astme in kronične obstruktivske pljučne bolezni (KOPB) pri odraslih in za zdravljenje astme pri otrocih in mladostnikih (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1, januar 2009)