

## **Bilaga II**

*EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till positivt yttrande*

## Vetenskapliga slutsatser

### **Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Mometasone Furoate Sandoz och associerade namn (se bilaga I)**

Mometasonfuroat är en topisk glukokortikosteroid med lokalt antiinflammatoriska egenskaper i doser som inte ger systemisk effekt. Den sökande inlämnade en ansökan för Mometasone Furoate Sandoz 50 mikrogram/dos för behandling av symtom på säsongsbunden och perenn allergisk rinit samt näspolyper, i form av en nässprej med två olika sprejpumpar (Pump 1 och Pump 2). Den sökande presenterade *in vitro*-data för båda pumparna, men endast Pump 1 hade undersökts *in vivo*. Referensmedlemsstaten ansåg att båda pumparna kunde godkännas, men den berörda medlemsstaten som motsatte sig detta ansåg inte att *in vitro*-data var ett godtagbart surrogat för ekvivalens vad gäller nässuspensioner och ansåg därför att man inte hade påvisat ekvivalens för Pump 2. Den berörda medlemsstaten uttryckte dessutom farhågor vad gällde den statistiska metod som använts. I februari 2012 inleddes därför ett förfarande enligt artikel 29.4.

CHMP noterade att den sökande hade fått vetenskaplig rådgivning från CHMP om det kliniska programmet. Enligt denna kan vid lokalt applicerade och lokalt verkande produkter som innehåller kända beståndsdelar i princip en *in vitro*-metod användas för att påvisa ekvivalens, förutsatt att metoden kan motiveras. På grund av den låga systemiska biotillgängligheten och det dåliga upptaget av mometasonfuroat från magsäckkanalen beslutade den sökande att inte göra några farmakokinetiska eller farmakodynamiska studier. I stället utfördes jämförande *in vitro*-studier mellan det föreslagna läkemedlet och referensläkemedlet för båda sprejpumparna. Efter att ha bedömt funktionen hos sprejpumparna och egenskaperna hos suspensionen i sprejen ansåg CHMP att det fanns tillräckliga belegg för att partikelstorleken av den aktiva substansen i suspensionen hade en fördelning som var jämförbar mellan det föreslagna läkemedlet och referensläkemedlet. Kommittén ansåg även att lokalisationen och mönstret för hur läkemedlet deponeras hade visats. Med tanke på att fördelningen av partikelstorleken är en adekvat indikator på lösligheten ansåg CHMP därför att lösligheten hos det föreslagna läkemedlet och referensläkemedlet var likvärdiga, oavsett vilken sprejpump som används. Eftersom CHMP menade att upplösningshastigheten bestämmer den lokala tillgängligheten för den aktiva substansen drog CHMP slutsatsen att dessa data bekräftade att eventuella skillnader mellan det föreslagna läkemedlet och referensläkemedlet inte skulle komma att påverka nytta-riskförhållandet hos det föreslagna läkemedlet. CHMP ansåg att detta fick stöd av de belegg för likvärdig terapeutisk effekt som framkommit i en klinisk fas 3-studie där man jämförde det föreslagna läkemedlet med Pump 1 och referensläkemedlet.

CHMP tog också upp de invändningar som rests mot den statistiska metod som användes vid *in vitro*-jämförelsen. Den berörda medlemsstaten som hade invändningar ansåg att tillgängliga *in vitro*-data inte är ett giltigt surrogat för ekvivalens mellan produkterna eftersom jämförelsen gjordes med *Population Bioequivalence*-metoden (PBE). Denna använder ett sammanvägt kriterium där skillnader i tillvägagångssätt kan kompenseras av skillnader i variabilitet. PBE-metoden kan därför vara mer tolerant än ABE-metoden (*Average Bioequivalence*) som beskrivs i CHMP:s riktlinjer om kraven på klinisk dokumentation av oralt inhaleda produkter (OIP).<sup>(1)</sup> CHMP noterade att den sökande hade motiverat användningen av PBE och att man vid ansökan

---

<sup>(1)</sup> Riktlinje om kraven på klinisk dokumentation för oralt inhaleda produkter (OIP), inklusive krav på påvisande av terapeutisk likvärdighet mellan två inhaleda produkter som används för behandling av astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) hos vuxna och behandling av astma hos barn och ungdomar (CPMP/EWP/4151/00 rev. 1, januari 2009)

hade meddelat att metoden skulle användas. CHMP menade dock att användning av PBE i bioekvivalensstudier inte är önskvärt eftersom det kan leda till att större variation mellan läkemedelsprodukterna accepteras. I detta specifika fall ansåg dock CHMP att de tillämpade statistiska metoderna var av sekundär betydelse jämfört med utvärderingen av tillgängliga *in vitro*-data, vilka fick stöd av tillgängliga *in vivo*-data och ansågs tillräckliga för att komma fram till en slutsats.

Efter att ha bedömt samtliga tillgängliga data fann CHMP att man påvisat jämförbar partikelstorleksfördelning och lokalisation och mönster för deponeringen mellan det föreslagna läkemedlet och referensläkemedlet vilket tyder på jämförbar löslighet, vilket i sin tur är en indikator på jämförbar säkerhet och effekt. Detta fick ytterligare stöd av de kliniska data som erhöles med Pump 1. Med beaktande av samtliga tillgängliga fakta drog CHMP slutsatsen att man på ett adekvat sätt hade visat att eventuella skillnader mellan det föreslagna läkemedlet, försett med Pump 1 eller Pump 2, och referensläkemedlet, inte påverkar säkerhet och effekt hos det föreslagna läkemedlet och att nytta-riskförhållandet för det föreslagna läkemedlet därför är positivt.

### **Skäl till positivt yttrande**

CHMP rekommenderar att de godkännanden för försäljning för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel kvarstår beviljas i de slutgiltiga versioner som fastställts under samordningsgruppens förfarande, som beskrivs i bilaga III för Mometasone Furoate Sandoz och associerade namn (se bilaga I) av följande skäl:

- CHMP utvärderade samtliga data som inlämnats av den sökande.
- CHMP ansåg att resultaten av *in vitro*-jämförelserna bekräftar att partikelstorleksfördelning, liksom lokalisation och mönster för deponering av suspensionen i näsan, är jämförbara mellan det föreslagna läkemedlet och referensläkemedlet.
- CHMP ansåg att partikelstorleksfördelning och lokalisation och mönster för deponeringen är tillräckliga indikatorer för lösligheten och drog därför slutsatsen att det föreslagna läkemedlet och referensläkemedlet har jämförbar löslighet.
- CHMP ansåg därför att det på ett godtagbart sätt hade visats att eventuella skillnader mellan det föreslagna läkemedlet, försett med Pump 1 eller Pump 2, och referensläkemedlet, inte påverkar säkerhet och effekt hos det föreslagna läkemedlet, baserat på tillgängliga *in vitro*-data och även understött av kliniska data från användning av det föreslagna läkemedlet försett med Pump 1.
- CHMP ansåg att nytta-riskförhållandet för det föreslagna läkemedlet är positivt.