

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTE VAN DE GENEESMIDDELEN,
TOEDIENINGSWEG, AANVRAGERS IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Inhoud (Concentratie)</u>
België		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Duitsland	Salbutamol Sandoz 100µg Aërosol, suspensie	100 µg/dosis	Aërosol, suspensie	Inhalatie	
Denemarken		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Duitsland	Salbutamol Sandoz	100 µg/dosis	Aërosol, suspensie	Inhalatie	
Estland		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Duitsland	Salbutamol Sandoz 100 mikrogrammi/annus es	100 µg/dosis	Aërosol, suspensie	Inhalatie	
Finland		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Duitsland	Salbutamol Sandoz	100 µg/dosis	Aërosol, suspensie	Inhalatie	
Duitsland		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Duitsland	Salbutamol Sandoz 100 mikrogramm Dosieraerosol Druckgasinhalation, Suspension	100 µg/dosis	Aërosol, suspensie	Inhalatie	
Griekenland		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Duitsland	Salbutamol/Sandoz	100 µg/dosis	Aërosol, suspensie	Inhalatie	
Hongarije		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Duitsland	Salbutamol Sandoz 100 µg túlnyomásos inhalációs szuszpenzió	100 µg/dosis	Aërosol, suspensie	Inhalatie	
Italië		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen	Salbutamolo Sandoz 100 mcg sospensione	100 µg/dosis	Aërosol, suspensie	Inhalatie	

		Duitsland	pressurizzata per				
Letland		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Duitsland	Salbutamol Sandoz 100 microgrami/aerosols inhalacijam, suspensija	100 µg/dosis	Aërosol, suspensie	Inhalatie	
Litouwen		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Duitsland	Solbutamol Sandoz 100 mikrogramu dozeje suslegta inhaliacine suspensija	100 µg/dosis	Aërosol, suspensie	Inhalatie	
Nederland		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Duitsland	Salbutamol Sandoz aërosol 100 µg/dosis, aërosol, suspensie 100 microgram per dosis	100 µg/dosis	Aërosol, suspensie	Inhalatie	
Noorwegen		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Duitsland	Salbutamol Sandoz	100 µg/dosis	Aërosol, suspensie	Inhalatie	
Polen		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Duitsland	SalbuLEK	100 µg/dosis	Aërosol, suspensie	Inhalatie	
Portugal		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Duitsland	Salbutamol Sandoz	100 µg/dosis	Aërosol, suspensie	Inhalatie	
Slovenië		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Duitsland	Salbutamol Lek 100 mikrogramov inhalacijska suspensija pod tlakom	100 µg/dosis	Aërosol, suspensie	Inhalatie	

Spanje		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Duitsland	Salbutamol Sandoz 100 mcg/dosis suspensión para inhalación en envase a presión EFG	100 µg/dosis	Aërosol, suspensie	Inhalatie	
Zweden		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Duitsland	Sabumalin	100 µg/dosis	Aërosol, suspensie	Inhalatie	
Verenigd Koninkrijk		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Duitsland	Salbutamol 100 microgram per actuation pressurised inhalation, suspension	100 µg/dosis	Aërosol, suspensie	Inhalatie	

BIJLAGE II
WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN SABUMALIN EN AANVERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

Sabumalin is een dosisaërosol die een suspensie van salbutamolsulfaat 100 µg/spray bevat, met HFA 134a als drijfgas. De aanvragen voor een vergunning voor het in de handel brengen werden ingediend onder artikel 10, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG als een hybride toepassing en het referentiegeneesmiddel in de EU is Sultanol Dosier-Aerosol 100 µg/dosis, Druckgasinhalation, suspensie, (GlaxoSmithKline). Het referentiegeneesmiddel in Zweden is Ventoline Evohaler, 0,1 mg/dosis (GlaxoSmithKline AB). De aangevraagde indicatie is "Symptomatische behandeling van bronchoconstrictie als gevolg van astma bronchiale, chronische bronchitis, chronische obstructieve longziekte (COPD) en emfyseem. Profylaxe van inspanningsastma en allergisch astma." De aanvrager presenteerde farmaceutische documentatie en documentatie over de klinische werkzaamheid en veiligheid, maar een aantal lidstaten was van mening dat het middel niet uitsluitend op basis van de overgelegde in-vitrogegevens kon worden goedgekeurd. Er werden belangrijke bezwaren opgeworpen en omdat de belangrijke kwesties met betrekking tot de kwaliteit (in-vitro-equivalentie ten opzichte van het referentiegeneesmiddel) en de ontoereikendheid van de klinische onderzoeken niet konden worden opgelost, werd de procedure door een aantal van de betrokken lidstaten die bezwaar aantekenden, doorverwezen naar het CHMP.

Kritische beoordeling

Het CHMP stelde een lijst met vragen vast waarin een aantal openstaande kwesties waren vervat die door de aanvrager moesten worden behandeld en onderbouwd. Na beoordeling van de reactie van de aanvrager op de lijst met vragen van het CHMP, was het CHMP van oordeel dat de gepresenteerde antwoorden de vergelijkbaarheid van het geneesmiddel van de aanvrager met het referentiegeneesmiddel niet ondersteunden. Aan de hand van overgelegde gegevens betreffende de deeltjesgrootteverdeling kon het depositiepatroon in de longen, dat van invloed is op de klinische werkzaamheid en veiligheid, niet worden voorspeld en de aërodynamische deeltjesgrootteverdeling tussen beide middelen verschilde aanzienlijk. Het CHMP concludeerde dat het middel waarvoor een handelsvergunning wordt aangevraagd, niet voldoende overeenkomst met het referentiegeneesmiddel vertoonde om therapeutische equivalentie ten aanzien van werkzaamheid en veiligheid vast te stellen en keurde daarom een lijst met zeven openstaande kwesties goed die door de aanvrager moesten worden behandeld.

Kwestie 1 - De aanvrager moet het protocol overleggen van de in-vitrovergelijkingen van de deeltjesgrootteverdelingen onder zowel droge als vochtige omstandigheden en met een voorzetkamer. Hierbij moet alle relevante informatie vooraf gespecificeerd zijn, bijv. doel, vereiste monstergrootte om equivalentie aan te tonen in de vooraf gedefinieerde pools van fracties binnen vooraf gedefinieerde acceptatiegrenzen, batches en statistische methoden. Ook moet het definitieve verslag van de drie vergelijkingen worden overgelegd met daarin vermeld de onderzoeksdata, de ruwe gegevens en de onderzoeksresultaten met het bijbehorende kwaliteitsgarantiecertificaat.

De aanvrager verklaarde dat er vóór de in-vitrovergelijking geen protocol was opgesteld, maar dat interne documenten met vooraf gespecificeerde criteria waren gebruikt en dat de batches van het testgeneesmiddel volgens protocollen van de afdeling kwaliteitscontrole waren onderzocht op afgifte en stabiliteit. De aanvrager legde kwestiespecifieke protocollen over voor het testgeneesmiddel en het generieke geneesmiddel, waaruit blijkt dat de aanpak voor aantonen van in-vitro-equivalentie volgens een gepland en correct concept is verlopen. Daarnaast legde de aanvrager een samengevoegd definitief protocol over bestaande uit alle afzonderlijke, retrospectief gecombineerde protocollen en een retrospectief gecombineerd verslag van alle bijbehorende onderzoeksverslagen, inclusief de ruwe gegevens en onderzoeksresultaten.

Het CHMP heeft kennis genomen van de reactie van de aanvrager, maar was van oordeel dat de gegevens niet volgens de methodologische eisen voor klinische vergelijking waren geanalyseerd. Uit het nieuwe formele protocol van de uitgevoerde retrospectieve analyse en het nieuwe definitieve verslag over de in-vitrogegevens bleek dat het 90 % betrouwbaarheidsinterval voor fractie 0, fractie 1 en fractie 2 steeds buiten de acceptatiegrens van 15 % of 20 % viel en het 90 % betrouwbaarheidsinterval voor fractie 3 binnen de acceptatiegrens van 20 % maar buiten die van 15 %. Het CHMP was het er niet mee eens dat deze hoeveelheid geneesmiddel te klein is om van betekenis te zijn en kon daarbij de claim van de aanvrager dat fractie 1 alleen gerelateerd is aan de veiligheid, niet ondersteunen. De kans is groot dat de gebruikte poolingmethode en het gebruik van de voorzetskamer verschillen in kwaliteit tussen de beide middelen maskeren. Daarom was het CHMP van mening dat in-vivogegevens nodig zijn om therapeutische equivalentie te bevestigen.

Kwestie 2 - De verantwoording door de aanvrager van de geselecteerde pooling van fracties is niet aanvaardbaar. De aanvrager moet het volgende onderbouwen:

- a. Waarom heeft de vergelijking van alle afzonderlijke fracties geen sterker onderscheidend vermogen voor het aantonen van verschillen tussen formuleringen die klinisch van betekenis kunnen zijn?*
- b. Waarom worden de deeltjes van 6 µm of tot maximaal 8 µm, die in fractie 1 neerslaan, alleen met betrekking tot de veiligheid beoordeeld?*
- c. De aanvrager moet bespreken waarom de deeltjes die in de grote luchtgeleidende intrathoracale luchtwegen neerslaan, worden gepoold in plaats van dat ze zeer nauwkeurig en precies in zoveel mogelijk categorieën (fracties) worden onderzocht.*

De aanvrager legde in-vitrogegevens over om de in-vitro-equivalentie aan te tonen tussen het test- en referentiegeneesmiddel en presenteerde redenen voor het poolen van de gegevens, inclusief een tweede pooling aan de hand van de volgende gegroepeerde fracties: keel afzonderlijk (orofaryngeale depositie en dus de ingeslikte dosis); pooling 1: fractie 0, 1 en 2 (grote niet-inhaleerbare, in de bovenste luchtweg neergeslagen deeltjes, die als klinisch onbelangrijk kunnen worden genegeerd); pooling 2: fractie 3, 4 en 5 (dosis fijne deeltjes (Fine Particle Dose; FPD) van 1,1 tot 4,5 µm, neergeslagen in de bronchi en van voorspellende waarde voor de in-vivowerkzaamheid van de bronchodilatator en de C_{max} (vroege pulmonale biologische beschikbaarheid)) en pooling 3: fractie 6, 7 en filter (betreft de extra fijne deeltjes die in de alveoli neerslaan). Deeltjes >4,5 µm worden ingeslikt en dragen in verwaarloosbare mate bij aan de vroege systemische biologische beschikbaarheid (als C_{max}) en de piekbijwerkingen van geïnhaled salbutamol. De aanvrager stelde dat de gepresenteerde in-vitrogegevens voorspellende waarde kunnen hebben voor de farmacokinetische bio-equivalentie voor C_{max} en voor de via bèta-2-adrenoreceptoren gemedieerde maximale luchtwegrespons en systemische respons, die voornamelijk worden bepaald door de biologische beschikbaarheid in de longen.

a) De aanvrager citeerde het voorlopige EMEA-richtsnoer inzake oraal geïnhaled middelen, dat de mogelijkheid biedt verschillende fracties van de Andersen Cascade Impactor te poolen. De deeltjesgrootte wordt als een van de belangrijkste kenmerken gezien die van invloed zijn op de depositie in het ademhalingsstelsel. De depositie kan worden bepaald aan de hand van metingen met de Cascade Impactor, hoewel de in-vitrovergelijking voor elke impactorfractie of verantwoorde gegroepeerde fracties die relevant zijn voor de werkzaamheid en veiligheid, moet worden uitgevoerd. Fractiepooling heeft tot doel een onderscheidend vermogen met betrekking tot depositie in de longen te bereiken. Meting van de deeltjesgrootte met een instrument als een impactor is een manier om informatie te verkrijgen over de deeltjesgrootte van het vernevelde geneesmiddel en de deeltjesgrootteverdeling. De hoeveelheid salbutamol die in de long of in bepaalde delen van de long neerslaat, is van klinisch belang en dus vertegenwoordigen afzonderlijke fracties van de impactor deeltjes van een bepaalde afmeting of afmetingenbereik die overeenkomen met de plaats van depositie. Voor sommige stoffen worden de klinische werkzaamheid en veiligheid echter niet door een specifieke fractie maar door diverse fracties weergegeven. Op grond daarvan kunnen verschillen

tussen formuleringen die mogelijk klinisch van belang zijn, niet door middel van vergelijking van afzonderlijke fracties worden aangetoond.

b) De aanvrager was inderdaad van mening dat de hoeveelheid inhaleerbare deeltjes $<4,7\ \mu\text{m}$ uiteindelijk de werkzaamheid van de bronchodilatator bepaalt, in het bijzonder voor de fracties 3/4/5 (d.w.z. een deeltjesgrootte van 1,1-4,7 μm), wat overeenkomt met bronchiale depositie op de plaats waar zich de bèta-2-adrenoreceptoren van het gladde spierweefsel in de luchtwegen bevinden. De hoeveelheid neergeslagen salbutamol in de fracties keel/0/1/2 kan niet worden geïnhaleerd (d.w.z. $>4,7\ \mu\text{m}$) en komt overeen met de grotere deeltjes die neerslaan in de orofarynx (keelfractie) en de bovenste luchtwegen (fracties 0/1/2). Farmacokinetische en farmacodynamische onderzoeken hebben aangetoond dat de ingeslikte fractie van de orofaryngeale deposities slechts in verwaarloosbare mate bijdraagt aan de vroege systemische biologische beschikbaarheid en de piekbijwerkingen van geïnhaleerde salbutamol en dat directe absorptie vanuit de orofarynx verwaarloosbaar is.

c) Pooling van de fracties is gerechtvaardigd op grond van werkzaamheid en veiligheid, waarbij rekening wordt gehouden met de bijzonderheden van salbutamol en de plaats waar het zijn werking uitoefent. Volgens de aanvrager toont een vergelijking van de resultaten voor de verschillende benaderingen (afzonderlijke fracties 3, 4 en 5 versus gepoolde fracties 3/4/5) aan dat met uitzondering van fractie 3 (onder de grens van -15 %) beide benaderingen vergelijkbare resultaten opleveren. Het verschil voor de hoeveelheden van fractie 3 bedraagt een gemiddeld verschil van slechts 3,27 % (d.w.z. 38,17 μg) ten opzichte van de gepoolde dosis fijne deeltjes voor de fracties 3/4/5. Dit verschil is naar verwachting niet van klinisch belang en de twee middelen zouden daarom een gelijke bronchodilatatoire respons opwekken. De aanvrager concludeerde dat de in-vitrogegevens en de verwaarloosbare klinische betekenis van de waargenomen verschillen werden ondersteund door het overgelegde in-vivo-onderzoek.

Het CHMP nam kennis van het standpunt van de aanvrager maar was van mening dat het effect van alle gegenereerde deeltjes op het ademhalings- en spijsverteringsstelsel al te eenvoudig wordt voorgesteld en dat de rol van de afzonderlijke fracties in termen van veiligheid en werkzaamheid moeilijk is te definiëren. Er moet rekening worden gehouden met effecten als verschillen in ademhalingspatronen, de snelheid waarmee de aerosol in de luchtwegen komt en de vorm van het wolkje. Het CHMP was het er ook niet mee eens dat deeltjes groter dan 6 μm niet van belang zijn om werkzaamheid aan te tonen, aangezien zelfs dergelijke grote deeltjes in de perifere luchtwegen kunnen doordringen. De in-vitrogegevens zonder voorzetskamer duiden op inferioriteit voor de fracties 0, 1, 2 en 3 en gelijkwaardigheid voor de fracties 4, 5, 6, 7 en de filter, wat duidt op een gelijke C_{max} en een superieure of gelijke AUC als de kleine hoeveelheid in de fracties 0/1/2 verwaarloosbaar zou zijn. Uit het onderzoek naar *in vivo* bio-equivalentie blijkt een gelijke maar statistisch significante superioriteit voor het testgeneesmiddel ten aanzien van C_{max} en een kortere T_{max} , wat erop duidt dat het testgeneesmiddel een iets hogere perifere depositie vertoont. Daarom kan een verschil in de afmeting/vorm van de wolk of de vochtige omgeving in de bronchusboom van belang zijn. De in een vochtige omgeving uitgevoerde in-vitro-onderzoeken laten geen equivalentie zien die is toe te schrijven aan superioriteit voor de fracties met de fijnste deeltjes, zowel afzonderlijk als na pooling.

Kwestie 3 - De motivering van de aanvrager om de uit het voorlopige richtsnoer overgenomen acceptatiegrenzen te verruimen, is niet aanvaardbaar. De aanvrager moet bewijs afkomstig van sensitieve klinische onderzoeken (bij voorkeur naar de relatieve potentie) overleggen dat een verschil van 20 % geen klinische relevantie vertoont.

De aanvrager stelde dat voor farmacokinetische onderzoeken equivalentie doorgaans wordt aangetoond door voor het 90 % betrouwbaarheidsinterval een grens van $\pm 20\%$ aan te houden en hanteerde daarom deze grenzen voor de FDP-vergelijking, ondanks het recente EMEA-richtsnoer waarin voor in-vitro-equivalentie een grens van $\pm 15\%$ wordt aanbevolen en voor *in vivo* farmacokinetische equivalentie grenzen tot $\pm 20\%$. De aanvrager was van mening dat verruiming van de grenzen tot $\pm 20\%$ te rechtvaardigen is en toonde aan dat de verkregen resultaten binnen de grens $\pm 15\%$ vallen, met uitzondering van fractie 3. Voor fracties die de extra fijne deeltjes

vertegenwoordigen ($< 1,1 \mu\text{m}$), werd eveneens equivalentie aangetoond, behalve voor depositie in de filterfractie (buiten $\pm 15\%$ maar binnen $\pm 20\%$). In absolute termen betekent dit dat de waarden buiten de grens van $\pm 20\%$ een verwaarloosbaar gemiddeld verschil weergeven dat klinisch niet van belang is binnen de context van een eventuele algehele potentiële toename in systemische blootstelling. Op grond van het voorlopige richtsnoer voor oraal geïnhaleerde middelen startte de aanvrager twee farmacokinetische onderzoeken, beide met een enkelvoudige dosis van $800 \mu\text{g}$ salbutamol bij gezonde vrijwilligers: onderzoek 2007-59-DOS-5 (onderzoek naar systemische veiligheid) en 2007-76-DOS-6 (onderzoek naar depositie in de longen). Zoals uit de interim-analyse blijkt, is de variabiliteit binnen dezelfde proefpersoon voor het onderzoek naar depositie in de longen ongeveer twee keer zo hoog als voor het onderzoek naar systemische veiligheid, wat aantoont dat de variabiliteit toeneemt wanneer alleen de depositie in de longen wordt beoordeeld. De aanvrager was van mening dat de resultaten uit onderzoek 2007-59-DOS-5 bio-equivalentie aantonen in termen van snelheid en mate van de totale systemische absorptie van geïnhaleerde salbutamol. Op grond van het overgelegde deskundigenverslag van onderzoek 2007-76-DOS-6 concludeerde de aanvrager dat "de gepresenteerde in-vitrogegevens voor de dosis fijne deeltjes en de in-vitrogegevens voor pulmonale biologische beschikbaarheid als C_{max} , duidelijk wijzen op therapeutische equivalentie binnen de 20%-grenzen voor zowel via bèta-2-adrenoreceptor gemedieerde piekeffecten in de luchtwegen als systemische piekeffecten. Bovendien getuigen de in-vitrogegevens voor depositie van grotere deeltjes in combinatie met de totale (long + darm) systemische biologische beschikbaarheid als AUC van algehele systemische equivalentie. Op grond van deze gegevens is men van oordeel dat de beide formuleringen een equivalente therapeutische ratio vertonen en klinisch uitwisselbaar zijn".

Het CHMP stelde dat het voorlopige richtsnoer een conservatievere benadering van de aangehouden acceptatiegrenzen voorstelde, voornamelijk vanwege een gebrek aan ervaring op dit terrein en door het feit dat pooling de verschillen tussen de beoordeelde producten kan maskeren, zoals het geval is voor het huidige middel. Het CHMP was van mening dat het onderzoek naar bio-equivalentie (2007-59-DOS-5) equivalentie aantoonde voor het veiligheidsprofiel bij gebruik zonder voorzetskamer, evenals overeenkomende waarden voor C_{max} en T_{max} .

Kwestie 4 - Ruwe gegevens van de vergelijking met een voorzetskamer zijn niet verstrekt, en de ruwe gegevens en de resultaten betreffende vochtige omstandigheden zijn evenmin overgelegd noch besproken.

De aanvrager legde ruwe gegevens over die waren verkregen onder vochtige omstandigheden, die duidelijk laten zien dat de aërodynamische kenmerken van salbutamolsulfaatdeeltjes onder vochtige omstandigheden niet veranderen. Daarbij worden de onder vochtige omstandigheden verkregen in-vitrogegevens minder belangrijk, omdat er twee klinische onderzoeken worden overgelegd om in-vivo-equivalentie aan te tonen en de in-vitrogegevens te bevestigen. De aanvrager besloot ook aanvullende gegevens betreffende het gebruik van een voorzetskamer te genereren, om betrouwbaarder informatie te verkrijgen over de deeltjesgrootteverdeling wanneer de vergeleken inhalatoren worden voorzien van hun respectieve voorzetskamer. De gegevens laten duidelijk zien dat de voorzetskamer leidt tot een aanzienlijke afname van grote deeltjes in de keel en een toename van de dosis fijne deeltjes (deeltjes $< 5 \mu\text{m}$), met de betrouwbaarheidsintervallen voor de afzonderlijke impactorfracties binnen de grens van $\pm 20\%$, met uitzondering van fractie 0. De aanvrager was van mening dat de gegevens als geheel aantonen dat het gebruik van een voorzetskamer resulteert in dezelfde hoge mate van in-vitro-equivalentie als testen van de inhalator zonder dit hulpmiddel. Het CHMP nam er kennis van dat de gevraagde ruwe gegevens waren bijgevoegd, maar was van oordeel dat de resultaten geen overeenkomst voor alle fracties aantoonen en dat het daarom lastig was een conclusie te trekken inzake therapeutische equivalentie. Het CHMP verzocht de aanvrager gegevens te overleggen uit een farmacokinetisch onderzoek waarin ook een voorzetskamer wordt gebruikt.

Kwestie 5 - De aanvrager moet verklaren waarom het middel als equivalent wordt beschouwd wanneer de deeltjesgrootteverdeling met een voorzetskamer geen equivalentie kan aantonen voor de pool van keel + fractie 0 + fractie 1, gepoold zoals gewenst door de aanvrager met de acceptatiegrens

van 20 %, en de pool van fractie 2 + 3, zoals gewenst door de aanvrager met de acceptatiegrens van 15 %, voornamelijk omdat de monstergrootte van deze vergelijking niet juist is berekend.

Na een aanvullend verzoek om klinische onderzoeken met een voorzetskamer besloot de aanvrager het eerder ingediende in-vitro-equivalentieonderzoek met gebruik van een voorzetskamer uit te breiden met onder meer 7 generieke batches en 10 referentiebatches (ten opzichte van 2 en 3 in eerder onderzoek). De grenzen voor equivalentie werden vastgesteld op 80–125 %. Met name voor fracties met weinig afgezette deeltjes en met een betrekkelijk grote standaarddeviatie is het essentieel een betrouwbaarheidsinterval binnen de gedefinieerde grenzen te bereiken. Bij vergelijking van de afzonderlijke fracties bleek dat de meeste waarden binnen de grens van +/- 15 % vielen (met uitzondering van fractie 0, 1 en de filter) en na pooling vielen alle waarden binnen de grens van +/- 15 %. De dosisratio voor fijne deeltjes was 1,01 en het bijbehorende betrouwbaarheidsinterval 0,97–1,04. De gegevens tonen dan ook duidelijk aan dat het verwachte effect van een voorzetskamer identiek is voor test- en referentiegeneesmiddel. De aanvrager voegde ook resultaten toe van een vergelijkend farmacokinetisch onderzoek waarin de systemische veiligheid werd beoordeeld en dat equivalentie aantoont. De aanvrager was van mening dat de equivalentie van de C_{max} -waarden, zoals vastgesteld in het onderzoek naar systemische veiligheid, de voorspelling ondersteunt van pulmonale biologische beschikbaarheid en equivalente depositie in de longen. Het CHMP nam kennis van de aanvullende gegevens maar bleef van oordeel dat de poolingmethode de verschillen tussen de testgeneesmiddelen maskeerde en dat de gebruikte voorzetskamer bovendien de hoeveelheid grotere deeltjes verlaagde en de hoeveelheid fijne deeltjes deed toenemen. Hoewel de claim van de aanvrager werd bevestigd dat het farmacokinetische onderzoek naar bio-equivalentie equivalentie zonder voorzetskamer aantoonde, onderschreef het CHMP de aanname niet dat de gegevens voor het gebruik van een voorzetskamer hetzelfde bewijs voor equivalentie zou opleveren. Het CHMP was dan ook van mening dat een farmacokinetisch onderzoek met een voorzetskamer verplicht is.

Kwestie 6 - Het eerste deel van kwestie 5 van de lijst met vragen – "De aanvrager moet de stabiliteit van het middel bij bewaren bespreken in het licht van onderzoeken die aantonen dat het hulpmiddel het stabielst is wanneer het ondersteboven en liggend wordt bewaard" – is niet volledig opgehelderd, aangezien alleen de besprekingen betreffende de posities rechtop en liggend zijn overgelegd, niet die over plaatsing ondersteboven. De aanvrager moet deze bespreking overleggen.

Ten aanzien van de stabiliteit bij bewaren vulde de aanvrager het reeds ingediende onderzoek naar reactivering (repriming) aan met gegevens over ondersteboven bewaren en constateerde dat alle onderzochte toedieningen van het generieke middel tot een bewaarperiode van 7 dagen overeenkomen met de gespecificeerde afgegeven dosis. De ongewenste terugstroom van de suspensie in het spuitbusje treedt niet op als de busjes ondersteboven of liggend worden bewaard maar kan wel optreden als de inhalator rechtop wordt bewaard. De overgelegde resultaten als geheel wijzen er duidelijk op dat het generieke geneesmiddel niet inferieur is aan het referentiegeneesmiddel en de aanvrager was van mening dat beide middelen volledig uitwisselbaar zijn. Tijdens de ontwikkeling van het geneesmiddel optimaliseerde de aanvrager de applicator, waarbij de vorm van het hulpmiddel werd gewijzigd om de applicator in de twee vastgestelde vereiste posities te kunnen bewaren. De functionaliteit van de applicator wordt niet aangetast en daarom blijven de aërosolwolk en de aërodynamische deeltjesgrootteverdeling ongewijzigd. Het CHMP erkende dat het ontwerp van het hulpmiddel verbeterd was en keurde de reactie van de aanvrager goed; de kwestie werd hiermee als afgedaan beschouwd.

Kwestie 7 - Om het vergelijkingsonderzoek tussen het referentiegeneesmiddel en het testgeneesmiddel te voltooien moet een vergelijkingsonderzoek naar reactivering na liggend bewaren worden uitgevoerd (0 °C) (beginstadium van de levensduur van het spuitbusje en een gedeeltelijk leeg busje) om de overeenkomst in gedrag te bevestigen.

Zoals eerder verklaard, verstrekten de aanvullende onderzoeken naar reactivering voor het testgeneesmiddel die werden aangevuld met een onderzoek naar reactivering met het referentiegeneesmiddel en het CHMP was van mening dat, hoewel uit de gegevens een effect van de

positie van de dosisaërosol op de afgegeven dosis blijkt, dit effect bij zowel het test- als referentiegeneesmiddel wordt waargenomen. Het CHMP concludeerde dan ook dat de middelen als uitwisselbaar moeten worden beschouwd.

Conclusie van de beoordeling van de reactie van de aanvrager op de lijst van openstaande kwesties

Concluderend kan worden gesteld dat het CHMP van oordeel was dat de reacties van de aanvrager op de lijst van openstaande kwesties bij het CHMP tot de conclusie leidde dat het test- en referentiegeneesmiddel bij gebruik zonder voorzetskamer wat betreft de veiligheidsaspecten overeenkomen. Equivalentie tussen het test- en referentiegeneesmiddel is echter nog steeds niet volledig aangetoond, hoewel dit kan worden opgelost door een analyse te overleggen van de gegevens uit het lopende onderzoek 2007-76-DOS-6. Het CHMP noemde twee openstaande kwesties die tijdens een mondelinge toelichting door de aanvrager moeten worden besproken:

1. De aanvrager moet gegevens overleggen voor in-vivo-equivalentie wanneer de middelen met en zonder hun voorzetskamer worden gebruikt;
2. Er moet een vergelijking worden gemaakt tussen het referentie- en testgeneesmiddel wat betreft depositie in de longen (onderzoek 2007-76-DOS-6).

De aanvrager reageerde op de openstaande kwesties tijdens een mondelinge toelichting op de novembervergadering van het CHMP. De aanvrager presenteerde en interpreteerde gegevens afkomstig van het onderzoek naar depositie in de longen (onderzoek 2007-76-DOS-6) en deze nieuwe in-vitrogegevens (zonder voorzetskamer in een normale en een vochtige omgeving en met voorzetskamer in een normale omgeving) duiden op een vergelijkbare deeltjesgrootteverdeling tussen het test- en referentiegeneesmiddel. Het farmacokinetische onderzoek naar bio-equivalentie bevestigde eveneens dat beide middelen hetzelfde systemische veiligheidsprofiel hebben, aangezien bio-equivalentie voor systemische spiegels (AUC en C_{max}) is aangetoond. Daarnaast toonde het onderzoek indirect dezelfde depositie in de longen aan met een trend tot een diepere depositie in de longen op grond van een hogere ratio voor C_{max} en een kortere T_{max} . Volgens het CHMP is dit kleine verschil naar verwachting niet klinisch significant en een farmacodynamisch onderzoek lijkt niet noodzakelijk.

REDENEN VOOR EEN POSITIEF ADVIES

Het CHMP was van oordeel dat op grond van alle overgelegde gegevens, inclusief de gegevens afkomstig van het onderzoek naar depositie in de longen (onderzoek 2007-76-DOS-6), een gelijke deeltjesgrootteverdeling tussen het test- en referentiegeneesmiddel kon worden aangetoond. De farmacokinetische gegevens voor bio-equivalentie bevestigden ook dat Sabumalin en het referentiegeneesmiddel hetzelfde systemische veiligheidsprofiel hebben aangezien bio-equivalentie voor systemische spiegels (AUC en $C_{\max}$) bij gebruik met of zonder voorzetskamer is aangetoond. Samengevat kan worden gesteld dat niet langer een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid werd vastgesteld en het CHMP concludeerde dat de middelen bio-equivalent zijn en dat de baten-risicoverhouding positief is.

Overwegende dat

- het CHMP van oordeel was dat een gelijke deeltjesgrootteverdeling tussen het test- en referentiegeneesmiddel is aangetoond;
- het CHMP van oordeel was dat Sabumalin en het referentiegeneesmiddel hetzelfde systemische veiligheidsprofiel hebben, zoals aangetoond aan de hand van bio-equivalentie voor systemische spiegels (AUC en $C_{\max}$);
- het CHMP concludeerde dat de middelen bio-equivalent zijn en dat de baten-risicoverhouding positief is,

heeft het CHMP aanbevolen de handelsvergunningen te verlenen waarvoor de geldige samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter de definitieve versies zijn die zijn overeengekomen tijdens de procedure van de Coördinatiegroep als genoemd in bijlage III voor Sabumalin en aanverwante namen (zie bijlage I).

BIJLAGE III

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

De geldige samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter zijn de definitieve versies die zijn verkregen tijdens de procedure van de coördinatiegroep.