

## **ANEKS I**

**LISTA NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOCY PRODUKTÓW LECZNICZYCH,  
DRÓG PODAWANIA, WNIOSKODAWCÓW W KRAJACH CZŁONKOWSKICH**

| <u>Państwo<br/>Członkowskie</u> | <u>Podmiot<br/>odpowiedzialny</u> | <u>Wnioskodawca</u>                                           | <u>Nazwa własna<br/>Nazwa</u>                                                             | <u>Moc</u>   | <u>Postać<br/>farmaceutyczna</u> | <u>Droga podania</u> | <u>Zawartość<br/>(stężenie)</u> |
|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------|----------------------|---------------------------------|
| Belgia                          |                                   | HEXAL AG,<br>Industriestr. 25,<br>83607 Holzkirchen<br>Niemcy | Salbutamol Sandoz<br>100µg Aërosol,<br>suspensie                                          | 100 µg/dawkę | Aerozol wziewny,<br>zawiesina    | Podanie wziewne      |                                 |
| Dania                           |                                   | HEXAL AG,<br>Industriestr. 25,<br>83607 Holzkirchen<br>Niemcy | Salbutamol Sandoz                                                                         | 100 µg/dawkę | Aerozol wziewny,<br>zawiesina    | Podanie wziewne      |                                 |
| Estonia                         |                                   | HEXAL AG,<br>Industriestr. 25,<br>83607 Holzkirchen<br>Niemcy | Salbutamol Sandoz<br>100<br>mikrogrammi/annus<br>es                                       | 100 µg/dawkę | Aerozol wziewny,<br>zawiesina    | Podanie wziewne      |                                 |
| Finlandia                       |                                   | HEXAL AG,<br>Industriestr. 25,<br>83607 Holzkirchen<br>Niemcy | Salbutamol Sandoz                                                                         | 100 µg/dawkę | Aerozol wziewny,<br>zawiesina    | Podanie wziewne      |                                 |
| Niemcy                          |                                   | HEXAL AG,<br>Industriestr. 25,<br>83607 Holzkirchen<br>Niemcy | Salbutamol Sandoz<br>100 mikrogramm<br>Dosieraerosol<br>Druckgasinhalation,<br>Suspension | 100 µg/dawkę | Aerozol wziewny,<br>zawiesina    | Podanie wziewne      |                                 |
| Grecja                          |                                   | HEXAL AG,<br>Industriestr. 25,<br>83607 Holzkirchen<br>Niemcy | Salbutamol/Sandoz                                                                         | 100 µg/dawkę | Aerozol wziewny,<br>zawiesina    | Podanie wziewne      |                                 |
| Węgry                           |                                   | HEXAL AG,<br>Industriestr. 25,<br>83607 Holzkirchen<br>Niemcy | Salbutamol Sandoz<br>100 µg túlnyomásos<br>inhalációs<br>szuszpenzió                      | 100 µg/dawkę | Aerozol wziewny,<br>zawiesina    | Podanie wziewne      |                                 |
| Włochy                          |                                   | HEXAL AG,<br>Industriestr. 25,<br>83607 Holzkirchen           | Salbutamolo Sandoz<br>100 mcg<br>sospensione                                              | 100 µg/dawkę | Aerozol wziewny,<br>zawiesina    | Podanie wziewne      |                                 |

|            |  |                                                               |                                                                                                |              |                               |                 |  |
|------------|--|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------|-----------------|--|
|            |  | Niemcy                                                        | pressurizzata per                                                                              |              |                               |                 |  |
| Łotwa      |  | HEXAL AG,<br>Industriestr. 25,<br>83607 Holzkirchen<br>Niemcy | Salbutamol Sandoz<br>100<br>microgrami/aerosols<br>inhalacijam,<br>suspensija                  | 100 µg/dawkę | Aerozol wziewny,<br>zawiesina | Podanie wziewne |  |
| Litwa      |  | HEXAL AG,<br>Industriestr. 25,<br>83607 Holzkirchen<br>Niemcy | Solbutamol Sandoz<br>100 mikrogramu<br>dozeje suslegta<br>inhaliacine<br>suspensija            | 100 µg/dawkę | Aerozol wziewny,<br>zawiesina | Podanie wziewne |  |
| Holandia   |  | HEXAL AG,<br>Industriestr. 25,<br>83607 Holzkirchen<br>Niemcy | Salbutamol Sandoz<br>aërosol 100<br>µg/dosis, aërosol,<br>suspensie 100<br>microgram per dosis | 100 µg/dawkę | Aerozol wziewny,<br>zawiesina | Podanie wziewne |  |
| Norwegia   |  | HEXAL AG,<br>Industriestr. 25,<br>83607 Holzkirchen<br>Niemcy | Salbutamol Sandoz                                                                              | 100 µg/dawkę | Aerozol wziewny,<br>zawiesina | Podanie wziewne |  |
| Polska     |  | HEXAL AG,<br>Industriestr. 25,<br>83607 Holzkirchen<br>Niemcy | SalbuLEK                                                                                       | 100 µg/dawkę | Aerozol wziewny,<br>zawiesina | Podanie wziewne |  |
| Portugalia |  | HEXAL AG,<br>Industriestr. 25,<br>83607 Holzkirchen<br>Niemcy | Salbutamol Sandoz                                                                              | 100 µg/dawkę | Aerozol wziewny,<br>zawiesina | Podanie wziewne |  |
| Słowenia   |  | HEXAL AG,<br>Industriestr. 25,<br>83607 Holzkirchen<br>Niemcy | Salbutamol Lek 100<br>mikrogramov<br>inhalacijska<br>suspensija pod<br>tlakom                  | 100 µg/dawkę | Aerozol wziewny,<br>zawiesina | Podanie wziewne |  |

|                    |  |                                                               |                                                                                                |              |                               |                 |  |
|--------------------|--|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------|-----------------|--|
| Hiszpania          |  | HEXAL AG,<br>Industriestr. 25,<br>83607 Holzkirchen<br>Niemcy | Salbutamol Sandoz<br>100 mcg/dosis<br>suspensión para<br>inhalación en envase<br>a presión EFG | 100 µg/dawkę | Aerozol wziewny,<br>zawiesina | Podanie wziewne |  |
| Szwecja            |  | HEXAL AG,<br>Industriestr. 25,<br>83607 Holzkirchen<br>Niemcy | Sabumalin                                                                                      | 100 µg/dawkę | Aerozol wziewny,<br>zawiesina | Podanie wziewne |  |
| Wielka<br>Brytania |  | HEXAL AG,<br>Industriestr. 25,<br>83607 Holzkirchen<br>Niemcy | Salbutamol 100<br>microgram per<br>actuation<br>pressurised<br>inhalation,<br>suspension       | 100 µg/dawkę | Aerozol wziewny,<br>zawiesina | Podanie wziewne |  |

**ANEKS II**  
**WNIOSKI NAUKOWE**

## WNIOSKI NAUKOWE

### OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU SABUMALIN POD RÓŻNYMI NAZWAMI (ZOB. ANEKS I)

Preparat Sabumalin to inhalator z aerozolem o odmierzonej dawce, zawierający roztwór siarczanu salbutamolu 100 µg/aerozol i HFA 134a jako propelent. Wnioski o przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zostały złożone na mocy art. 10 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE jako wnioski hybrydowe, a referencyjnym produktem w UE jest preparat Sultanol Dosier-Aerosol 100 µg/dawkę, Druckgasinhalation, zawiesina (GlaxoSmithKline). Produktem referencyjnym w Szwecji jest preparat Ventoline Evohaler, 0,1 mg/dawkę (GlaxoSmithKline AB). Zalecanym wskazaniem do stosowania jest „Objawowe leczenie skurczu oskrzeli w przebiegu astmy oskrzelowej, przewlekłego zapalenia oskrzeli, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) i rozedmy. Profilaktyka napadów astmy indukowanych wysiłkiem fizycznym i działaniem alergenów.” Wnioskodawca przedstawił farmaceutyczne i kliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności, ale wiele państw członkowskich nie uznało za możliwe zatwierdzenie produktu na podstawie przedstawionych wyników badań przeprowadzonych wyłącznie *in vitro*. Zgłoszono poważne zastrzeżenia i z uwagi na fakt, że główne problemy dotyczące jakości (równoważność *in vitro* z produktem referencyjnym) i niedostatku badań klinicznych nie zostały rozstrzygnięte, szereg sprzeciwiających się zainteresowanych państw członkowskich zgłosiło procedurę do CHMP.

#### Ocena krytyczna

CHMP przyjął listę pytań zawierającą wiele nierozwiązanych problemów, do których miał odnieść się wnioskodawca. Po dokonaniu oceny odpowiedzi wnioskodawcy na wspomnianą listę pytań, CHMP uznał, że przedstawione odpowiedzi nie potwierdzają porównywalności produktu wnioskodawcy z produktem referencyjnym. Na podstawie przedstawionych danych dotyczących dystrybucji wielkości cząsteczek nie można przewidzieć modelu depozycji płucnej, od którego zależy kliniczna skuteczność i bezpieczeństwo, a dystrybucja wielkości cząsteczek aerodynamicznych różni się istotnie pomiędzy tymi dwoma produktami. CHMP uznał, że nie wykazano dostatecznego podobieństwa między produktem będącym przedmiotem wniosku a produktem referencyjnym, które umożliwiłoby ustalenie równoważności terapeutycznej pod względem skuteczności i bezpieczeństwa, i dlatego przyjął listę siedmiu nierozwiązanych problemów, którą skierował do wnioskodawcy.

*Pytanie 1 - Wnioskodawca powinien przedstawić protokół z porównania *in vitro* dystrybucji wielkości cząsteczek w warunkach suchych, warunkach wilgotnych i z zastosowaniem „spacera”, w którym powinny zostać wcześniej określone wszystkie odpowiednie informacje, takie jak: cel, rozmiar próby niezbędny do wykazania równoważności w ustalonych zbiorach etapów w obrębie określonego zakresu uznania, określone serie i określone metody statystyczne. Ponadto należy przedstawić końcowy raport z trzech porównań zawierający daty badania, nieopracowane dane i wyniki badania z odpowiadającym certyfikatem jakości.*

Wnioskodawca stwierdził, że nie ustalono protokołu przed przeprowadzeniem porównania *in vitro*, ale wykorzystano własne dokumenty z ustalonymi kryteriami, a dla testowanych serii produktu przeprowadzono testy uwalniania i stabilności zgodnie z protokołami z działu kontroli jakości. Wnioskodawca przedstawił protokoły właściwe dla testowanego i generycznego produktu wykazując, że badanie mające na celu wykazanie równoważności *in vitro* było przeprowadzone w oparciu o zaplanowaną i solidną koncepcję. Ponadto wnioskodawca przedstawił zbiorczy protokół końcowy, zawierający wszystkie jednostkowe protokoły zebrane retrospektywnie i retrospektywnie przygotowany raport ze wszystkich odpowiadających raportów badań zawierający dane nieopracowane i wyniki badań.

CHMP zapoznał się z odpowiedzią wnioskodawcy, ale uznał, że analiza danych nie spełnia wymogów metodologicznych dla porównania klinicznego. Nowy oficjalny protokół z przeprowadzonej analizy retrospektywnej i nowy raport końcowy dotyczący wyników *in vitro* wskazały, że dla etapu 0, etapu 1 i etapu 2 - 90% przedział ufności nie mieścił się w 15% i 20% zakresie uznania, dla etapu 3 - 90% przedział ufności spełnił kryteria 20%, ale nie 15%. CHMP nie zgodził się z założeniem wnioskodawcy, że etap 1 odnosi się wyłącznie do bezpieczeństwa i że ilość leku jest zbyt mała, aby mogła mieć znaczenie. Zastosowana metoda zbiorów i wprowadzenie „spacera” mogą prawdopodobnie zamaskować różnice w jakości pomiędzy dwoma produktami. Zatem CHMP uznał, że do potwierdzenia równoważności leczniczej niezbędne są wyniki badań *in vivo*.

*Pytanie 2 - Przedstawione przez wnioskodawcę uzasadnienie wybranych zbiorów etapów jest niedopuszczalne. Wnioskodawca powinien uzasadnić:*

- a. Dlaczego porównanie wszystkich poszczególnych etapów nie jest bardziej zróżnicowane, aby umożliwić wykrycie różnic pomiędzy preparatami, które mogą mieć znaczenie kliniczne?*
- b. Dlaczego cząsteczki o wielkości 6 µm do 8 µg, które są deponowane w etapie 1, są oceniane wyłącznie w aspekcie bezpieczeństwa?*
- c. Wnioskodawca powinien omówić, dlaczego cząsteczki, które są deponowane w dużych przewodzących wewnątrzpiersiowych drogach oddechowych, zostały zebrane w jeden zbiór, a nie zbadane z największą dokładnością i precyzją w wielu możliwych kategoriach (etapach).*

Wnioskodawca przedstawił wyniki badania *in vitro* przeprowadzonego w celu wykazania równoważności *in vitro* pomiędzy testowanym produktem a produktem referencyjnym i uzasadnienie utworzenia zbioru danych, w tym drugiego zbioru przy wykorzystaniu następujących grup etapów: samo gardło (depozycja w jamie nosowo-gardłowej i połknięta dawka), zbiór 1: etap 0, 1 i 2 (duże nieinhalacyjne cząsteczki deponowane w górnych drogach oddechowych, które mogą być pominięte jako nieistotne klinicznie), zbiór 2: etap 3, 4 i 5 (dawka drobnych cząsteczek o rozmiarach 1,1-4,5 µg deponowana w oskrzelach i odpowiadająca za skuteczność bronchodylatoryjną *in vivo* i  $C_{max}$  (wczesna biodostępność płucna)) i zbiór 3: etap 6, 7 i etap filtra (odzwierciedla bardzo drobne cząsteczki deponowane w pęcherzykach płucnych). Cząsteczki o rozmiarach  $> 4,5 \mu m$  są połykane i ich znaczenie we wczesnej ogólnoustrojowej dostępności biologicznej ( $C_{max}$ ) i najczęstszych zdarzeniach niepożądanych zainhalowanego salbutamolu jest niewielkie. Wnioskodawca stwierdził, że na podstawie przedstawionych wyników oceny *in vitro* można przewidzieć farmakokinetyczną równoważność biologiczną w odniesieniu do  $C_{max}$  i szczytowych odpowiedzi wywołanych pobudzeniem receptorów adrenergicznych beta-2 w drogach oddechowych i ogólnoustrojowych, które są określane głównie przez biodostępność płucną.

a) Wnioskodawca przytoczył projekt wytycznych EMEA dotyczących doustnie wdychanych produktów leczniczych, zgodnie z którymi dopuszcza się możliwość tworzenia zbiorów różnych etapów impaktora kaskadowego Andersena. Chociaż porównanie *in vitro* powinno być przeprowadzone w etapach impaktora lub uzasadnionych zbiorach etapów, które odnoszą się do skuteczności i bezpieczeństwa, wielkość cząsteczki jest uważana za jedną z najbardziej istotnych cech wpływających na depozycję w układzie oddechowym i można ją określić za pomocą impaktora kaskadowego. Powodem tworzenia zbiorów etapów jest potrzeba zróżnicowania w odniesieniu do depozycji płucnej, a pomiar wielkości cząsteczek za pomocą urządzenia takiego jak impaktor umożliwia uzyskanie informacji o wielkości cząsteczek leku w aerozolu i dystrybucji wielkości cząsteczek. Ilość salbutamolu deponowanego w płucach lub w określonych obszarach płuc ma znaczenie kliniczne i dlatego pojedyncze etapy impaktora odpowiadają określonej wielkości lub zakresowi wielkości cząsteczek, które korelują z miejscem depozycji. Jednak dla niektórych substancji skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne nie są odzwierciedlone w określonym etapie, ale w zbiorze etapów, dlatego też porównanie poszczególnych etapów nie umożliwia wykrycia różnic pomiędzy preparatami, które mogą mieć znaczenie kliniczne.

b) Wnioskodawca rzeczywiście uznał, że to liczba cząsteczek inhalacyjnych o wielkości  $< 4,7 \mu g$  ostatecznie determinuje skuteczność bronchodylatoryjną, zwłaszcza w etapach 3/4/5 (tj. wielkość

cząsteczek 1,1-4,7 µg), które odzwierciedlają depozycję w oskrzelach, gdzie zlokalizowane są receptory adrenergiczne beta-2 mięśni gładkich dróg oddechowych. Zawartość salbutamolu zatrzymana w etapach obejmujących gardło/0/1/2 nie jest inhalowana (cząsteczki > 4,7 µg) i odpowiada większym cząsteczkom deponowanym w jamie nosowo-gardłowej (etap gardło) i górnych drogach oddechowych (etapy 0/1/2). W badaniach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych wykazano, że połknięta frakcja z depozycji w jamie nosowo-gardłowej ma niewielki wkład we wczesną ogólnoustrojową dostępność biologiczną i najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z zainhalowanym salbutamolem i że jedynie nieistotna ilość substancji jest bezpośrednio wchłaniana z jamy nosowo-gardłowej.

c) Biorąc pod uwagę szczególne cechy salbutamolu i jego miejsce działania, tworzenie zbiorów etapów jest uzasadnione względami bezpieczeństwa i skuteczności. Zdaniem wnioskodawcy porównanie wyników uzyskanych w różny sposób (poszczególne etapy 3, 4 i 5 w porównaniu ze zbiorem etapów 3/4/5) wskazuje, że poza etapem 3 (poniżej granicy -15%) oba sposoby oceny prowadzą do porównywalnych wyników. Średnia różnica dla etapu 3 wynosi zaledwie 3,27% (to jest 38,17 µg) łącznej dawki drobnych cząsteczek dla etapów 3/4/5. Nie wydaje się, aby ta różnica miała znaczenie kliniczne, zatem można uznać, że omawiane dwa produkty lecznicze wywołują równoważną odpowiedź bronchodylatacyjną. Wnioskodawca uznał, że dane z oceny *in vitro* i nieistotne znaczenie kliniczne wykrytych różnic znajdują poparcie w wynikach przedstawionego badania *in vivo*.

CHMP zapoznał się ze stanowiskiem wnioskodawcy, ale uznał, że upraszcza ono wpływ wszystkich wytworzonych cząsteczek na układ oddechowy i pokarmowy i że trudno jest określić rolę poszczególnych etapów w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa; należy również uwzględnić takie skutki jak: różnice w sposobach oddychania, prędkość aerozolu dostającego się do dróg oddechowych i kształt obłoku aerozolowego. Ponadto CHMP nie zgodził się, że cząsteczki większe niż 6 µg nie mają znaczenia w wykazaniu skuteczności, ponieważ nawet tak duże cząsteczki mogą penetrować do obwodowych dróg oddechowych. Wyniki badań *in vitro* bez zastosowania „spacera” sugerują niższość w etapach 0, 1, 2 i 3 i podobieństwo w etapach 4, 5, 6, 7 i etapie filtra, co wskazuje na podobne  $C_{max}$  i lepszą AUC lub podobną AUC, jeśli małe ilości w etapach 0/1/2 były nieistotne. W badaniu równoważności biologicznej *in vivo* wykazano równoważną, ale statystycznie istotną wyższość produktu testowanego w odniesieniu do  $C_{max}$  i krótszy  $T_{max}$ , co oznacza, że testowany produkt ma nieco większą depozycję obwodową. Zatem inny wymiar lub kształt obłoku, czy wilgotne środowisko w drzewie oddechowym mogą mieć znaczenie. Badania *in vitro* przeprowadzone w wilgotnym środowisku wykazują brak równoważności z powodu wyższości w etapach z najdrobniejszymi cząsteczkami, zarówno oddzielnie, jak i w zbiorze.

*Pytanie 3 - Nie można przyjąć przedstawionego przez wnioskodawcę uzasadnienia rozszerzenia zakresu uznania na podstawie projektu wytycznych. Wnioskodawca powinien przedstawić dowody pochodzące z czułych badań klinicznych (najlepiej badań oceniających moc względną) potwierdzające, że 20% różnica nie ma znaczenia klinicznego.*

Wnioskodawca stwierdził, że w badaniach farmakokinetycznych równoważność jest zazwyczaj wykazywana z zastosowaniem +/- 20% zakresu dla 90% przedziału ufności i dlatego zastosował ten zakres podczas porównania dawki drobnych cząsteczek, mimo że ostatnie wytyczne EMA zalecają stosowanie +/-15% zakresu w odniesieniu do równoważności *in vitro* i +/- 20% zakresu w odniesieniu do równoważności farmakokinetycznej *in vivo*. Wnioskodawca uznał, że rozszerzenie zakresu do +/- 20% jest uzasadnione i wykazał, że uzyskane wyniki mieszczą się w zakresie +/- 15%, z wyjątkiem etapu 3. Dla etapów reprezentujących najdrobniejsze cząsteczki (<1,1 µg) także wykazano równoważność, z wyjątkiem depozycji w etapie filtra (poza zakresem +15% ale w obrębie zakresu +20%). W kategoriach bezwzględnych, wartości wykraczające poza zakres +/- 20% reprezentują nieistotną średnią różnicę, która nie ma znaczenia klinicznego w aspekcie możliwości zwiększenia ekspozycji ogólnoustrojowej. Zgodnie z projektem wytycznych dotyczących doustnie wdychanych produktów leczniczych wnioskodawca rozpoczął dwa badania farmakokinetyczne, oba z zastosowaniem pojedynczej dawki 800 µg salbutamolu, podawanej zdrowym ochotnikom: badanie

2007-59-DOS-5 (badanie oceniające bezpieczeństwo ogólnoustrojowe) i badanie 2007-76-DOS-6 (badanie oceniające depozycję w płucach). Wyniki analizy tymczasowej wskazują, że zmienność osobnicza w badaniu depozycji płucnej jest ponad dwa razy wyższa niż w badaniu bezpieczeństwa ogólnoustrojowego, co świadczy o tym, że zmienność wzrasta, kiedy oceniana jest wyłącznie depozycja płucna. Wnioskodawca uznał, że wyniki badania 2007-59-DOS-5 wskazują na równoważność biologiczną pod względem stopnia i rozmiaru ogólnego wchłaniania ogólnoustrojowego wdychanego salbutamolu. Na podstawie przedstawionego raportu ekspertów z badania 2007-76-DOS-6 wnioskodawca uznał, że „przedstawione wyniki oceny *in vitro* dawki drobnych cząsteczek i wyniki badania *in vivo* biodostępności płucnej, takie jak  $C_{max}$ , wyraźnie wskazują na istniejącą równoważność terapeutyczną w zakresie 20% w odniesieniu do wpływu pobudzenia receptorów adrenergicznych beta-2 zarówno w drogach oddechowych, jak i w aspekcie ogólnoustrojowym. Ponadto wyniki oceny *in vitro* depozycji większych cząsteczek wraz z całkowitą (płuca i jelita) biodostępnością ogólnoustrojową w postaci AUC wskazują na równoważność działania ogólnoustrojowego. Na podstawie tych danych uznano, że oba preparaty wywierają równoważną odpowiedź leczniczą i mogą być stosowane zamiennie”.

CHMP stwierdził, że projekt wytycznych zakłada bardziej konserwatywne podejście do stosowanego zakresu uznania, głównie z powodu braku doświadczeń na tym polu i w związku z faktem, że tworzenie zbiorów może maskować różnice pomiędzy ocenianymi produktami leczniczymi, tak jak w przypadku obecnego produktu. Zdaniem CHMP w badaniu biorównoważności (2007-59-DOS-5) wykazano równoważność profilu bezpieczeństwa podczas stosowania bez „spacera” oraz zbliżone wartości  $C_{max}$  i  $T_{max}$ .

*Pytanie 4 - Nie przedstawiono pierwotnych, nieopracowanych danych z porównania z zastosowaniem „spacera”; nie przedstawiono również ani nie omówiono pierwotnych, nieopracowanych danych i wyników porównania w warunkach wilgotnych.*

Wnioskodawca przedstawił pierwotne, nieopracowane wyniki porównania w warunkach wilgotnych, wyraźnie wskazujące, że cechy aerodynamiczne cząsteczek siarczanu salbutamolu nie zmieniają się w warunkach wilgotnych. Ponadto, z uwagi na fakt, że przedstawiono dwa badania kliniczne w celu wykazania równoważności *in vivo* i potwierdzenia wyników oceny *in vitro*, wyniki oceny *in vitro* uzyskane w warunkach wilgotnych wydały się mniej istotne. Wnioskodawca zdecydował także o zebraniu dodatkowych danych podczas stosowania ze „spacerem”, aby uzyskać bardziej wiarygodne informacje dotyczące dystrybucji wielkości cząsteczek w sytuacji, kiedy oba inhalatory są zaopatrzone w odpowiednie dla nich przyrządy – „spacery”. Wyniki wyraźnie wskazują, że zastosowanie „spacera” prowadzi do znacznego zmniejszenia ilości dużych cząsteczek w gardle i zwiększenia dawki drobnych cząsteczek ( $< 5 \mu g$ ) z przedziałami ufności dla pojedynczych etapów impaktora w zakresie  $\pm 20\%$ , z wyjątkiem etapu 0. Wnioskodawca uznał, że wszystkie dane wskazują, iż zastosowanie „spacera” wywołuje tak samo wysoki stopień równoważności *in vitro*, jak podczas oceny inhalatora bez tego przyrządu. CHMP zwrócił uwagę na załączone, wymagane nieopracowane dane, ale uznał, że wyniki nie wykazują na podobieństwo we wszystkich etapach, a zatem trudno jest wnioskować odnośnie do równoważności terapeutycznej. CHMP zwrócił się do wnioskodawcy o przedstawienie danych z badania farmakokinetycznego z zastosowaniem „spacera”.

*Pytanie 5 - Wnioskodawca powinien uzasadnić, dlaczego produkt leczniczy został uznany za równoważny, jeśli podczas porównania wielkości cząsteczek przy zastosowaniu „spacera” nie udało się wykazać równoważności w zbiorze gardło + etap 0 + etap 1 utworzonym przez wnioskodawcę z 20% zakresem uznania i zbiorze etapów 2 + 3 utworzonym przez wnioskodawcę z 15% zakresem uznania, przede wszystkim z uwagi na niewłaściwie skalkulowany rozmiar próby badanej.*

W związku z dodatkową prośbą o badania kliniczne z zastosowaniem „spacera”, wnioskodawca podjął decyzję o rozszerzeniu wcześniej przedstawionego badania równoważności *in vitro* o ocenę z zastosowaniem „spacera”, którą przeprowadzono na 7 generycznych i 10 referencyjnych seriach (w porównaniu z 2 i 3 w poprzednio przeprowadzonej ocenie). Granice równoważności zostały ustalone na 80-125%. Dla etapów z małą depozycją cząsteczek i względnie wysokim odchyleniem

standardowym jest szczególnie ważne, aby uzyskać przedział ufności w obrębie ustalonego zakresu. Porównanie pojedynczych etapów wykazało, że większość wartości mieści się w zakresie  $\pm 15\%$  (oprócz etapów 0, 1 i filtra), a po utworzeniu zbiorów wszystkie wartości mieściły się w obrębie zakresu uznania  $\pm 15\%$ . Stosunek dawki drobnych cząsteczek wyniósł 1,01, a odpowiadający mu przedział ufności wyniósł 0,97 - 1,04, zatem dane wyraźnie wskazują, że spodziewany wpływ „spacera” jest identyczny dla testowanego i referencyjnego produktu. Wnioskodawca uwzględnił także wyniki porównawczego badania farmakokinetycznego służącego ocenie bezpieczeństwa ogólnoustrojowego, które wskazują na równoważność, i uznał, że równoważność wartości  $C_{max}$  wykazana w tym badaniu pozwala przewidzieć równoważność biodostępności płucnej i równoważną depozycję w płucach. CHMP zapoznał się z tymi dodatkowymi danymi, ale utrzymał opinię, zgodnie z którą metoda tworzenia zbiorów zamaskowała różnice pomiędzy testowanymi produktami, a ponadto zastosowany „spacer” zmniejszył ilość większych cząsteczek i zwiększył ilość drobnych cząsteczek. Chociaż przyjęto twierdzenie wnioskodawcy, że w badaniu biodostępności farmakokinetycznej wykazano równoważność bez zastosowania „spacera”, CHMP nie poparł założenia, że dane z zastosowaniem „spacera” mogą dostarczyć tych samych dowodów równoważności i dlatego uznał przeprowadzenie badania farmakokinetycznego z zastosowaniem „spacera” za obowiązkowe.

*Pytanie 6 - Nie uzyskano pełnej odpowiedzi na pierwszą część pytania 5 z listy pytań „Wnioskodawca powinien omówić stabilność produktu podczas przechowywania w świetle badań wskazujących, że pozycja odwrócona i leżąca wyrobu są najbardziej stabilne”, ponieważ przedstawiono jedynie omówienie pozycji stojącej i leżącej, ale nie odwróconej. Wnioskodawca jest proszony o przedstawienie omówienia.*

W odniesieniu do zagadnienia stabilności podczas przechowywania wnioskodawca uzupełnił przedstawione wcześniej wyniki żadanego badania z porównawczymi wynikami dotyczącymi przechowywania w pozycji odwróconej i stwierdził, że wszystkie badane próbki produktu generycznego zgadzają się z ustalonymi dawkami w okresie przechowywania do 7 dni. Niepożądany napływ zawiesiny preparatu do kanistra nie występuje, jeśli pojemniki są przechowywane w pozycji odwróconej lub leżącej, ale może wystąpić w przypadku przechowywania inhalatora w pozycji stojącej. Wszystkie przedstawione wyniki wyraźnie wskazują na równoważność produktu generycznego w stosunku do referencyjnego i wnioskodawca uznał oba produkty za w pełni zamienne. Podczas fazy rozwoju produktu leczniczego wnioskodawca ulepszył aplikator, modyfikując kształt wyrobu, aby umożliwić przechowywanie aplikatora w dwóch wymaganych pozycjach przechowywania. Nie ma to wpływu na funkcjonalność aplikatora, a zatem obłok aerozolu i dystrybucja wielkości cząsteczek aerodynamicznych pozostają takie same. CHMP zapoznał się z projektem ulepszonego wyrobu i przyjął odpowiedź wnioskodawcy; zagadnie zostało uznane za rozwiązane.

*Pytanie 7 - W celu uzupełnienia badania porównawczego produktu referencyjnego i testowanego wymagane jest przeprowadzenie badania porównawczego po przechowywaniu w pozycji leżącej (0 °C) (w początkowym etapie użytkowania pojemnika i przy częściowo opróżnionym pojemniku) w celu potwierdzenia podobieństwa w zachowaniu produktów.*

Jak wcześniej stwierdzono, wnioskodawca przedstawił wstępne badania testowanego produktu, które zostały uzupełnione badaniem produktu referencyjnego, a CHMP uznał, że wyniki wskazują, iż pozycja inhalatora z dozownikiem ma wpływ na deponowaną dawkę, ale ten wpływ jest obserwowany w obu produktach - testowanym i referencyjnym. Zatem CHMP uznał, że produkty powinny być traktowane jako zamienne.

#### Wnioski z oceny odpowiedzi wnioskodawcy na listę nierozwiązanych problemów

Podsumowując, CHMP uznał, że na podstawie odpowiedzi wnioskodawcy na listę nierozwiązanych problemów Komitet doszedł do wniosku, że testowany i referencyjny produkt są podobne pod względem bezpieczeństwa, jeśli są stosowane bez „spacera”. Jednakże nie wykazano jednoznacznie

równoważności pomiędzy testowanym a referencyjnym produktem, chociaż kwestia ta może być rozwiązana poprzez przedstawienie analizy wyników z trwającego obecnie badania 2007-76-DOS-6. CHMP przedstawił dwa nierozwiązane problemy do ustnego wyjaśnienia przez wnioskodawcę:

1. Wnioskodawca powinien wykazać równoważność *in vivo* podczas stosowania produktów z zastosowaniem i bez użycia „spacera”.
2. Należy dokonać porównania depozycji płucnej testowanego i referencyjnego produktu (badanie 2007-76-DOS-6).

Wnioskodawca udzielił ustnych wyjaśnień na temat nierozwiązanych problemów podczas sesji na listopadowym posiedzeniu CHMP. Wnioskodawca przedstawił i mówił wyniki badania oceny depozycji płucnej (badanie 2007-76-DOS-6) i te nowe wyniki oceny *in vitro* (bez zastosowania „spacera” w normalnym i wilgotnym środowisku i z zastosowaniem „spacera” w normalnym środowisku) wskazują na podobną dystrybucję wielkości cząsteczek dla testowanego i referencyjnego produktu. Badanie farmakokinetycznej biorównoważności także potwierdziło, że oba produkty mają takie same profile bezpieczeństwa, ponieważ wykazano równoważność biologiczną na poziomie ogólnoustrojowym (AUC i  $C_{max}$ ). Ponadto w badaniu wykazano w sposób pośredni taką samą depozycję płucną z tendencją do głębszej depozycji płucnej – na podstawie wyższego  $C_{max}$  i krótszego  $T_{max}$ . Zdaniem CHMP ta mała różnica nie powinna być istotna klinicznie i nie wydają się, by badanie farmakodynamiczne było wymagane.

## PODSTAWY DO WYDANIA POZYTYWNEJ OPINII

Na podstawie wszystkich przedstawionych danych z uwzględnieniem wyników badania depozycji płucnej (badanie 2007-76-DOS-6) CHMP uznał, że wykazano podobną dystrybucję wielkości cząsteczek dla produktu testowanego i referencyjnego. Farmakokinetyczne wyniki równoważności biologicznej także potwierdzają, że preparat Sabumalin i produkt referencyjny mają ten sam profil bezpieczeństwa, ponieważ wykazano równoważność biologiczną na poziomie ogólnoustrojowym (AUC i  $C_{max}$ ) przy zastosowaniu i bez użycia „spacera”. Ostatecznie nie stwierdzono możliwego poważnego zagrożenia dla zdrowia publicznego i CHMP uznał, że produkty są równoważne biologicznie, a stosunek korzyści do ryzyka jest pozytywny.

Zważywszy, że

- CHMP uznał, że wykazano podobną dystrybucję wielkości cząsteczek dla produktu testowanego i referencyjnego,
- CHMP uznał, że preparat Sabumalin i produkt referencyjny mają ten sam profil bezpieczeństwa wykazany poprzez równoważność biologiczną na poziomie ogólnoustrojowym (AUC i  $C_{max}$ ),
- CHMP stwierdził, że produkty są równoważne biologicznie, a stosunek korzyści do ryzyka jest pozytywny,

CHMP zalecił przyznanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których zatwierdzona charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta są zgodne z końcową wersją opracowaną podczas procedury Grupy Koordynującej i zostały zamieszczone w aneksie III dla preparatu Sabumalin pod różnymi nazwami (zob. aneks I).

### **ANEKS III**

#### **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

Obowiązująca Charakterystyka Produktu Leczniczego, etykieta oraz ulotka dołączona do opakowania stanowią wersje ostateczne uzyskane w toku procedury koordynacyjnej.