

## **Приложение II**

***Научни заключения и основания за положително становище***

## Научни заключения

### **Цялостно обобщение на научната оценка за Mometasone Furoate Sandoz и свързани с него имена (вж. приложение I)**

Мометазон фуроат е локален глюкокортикостероид за външно приложение с локални противовъзпалителни свойства в дози, които не са системно активни. Заявителят подава заявление за Mometasone Furoate Sandoz 50 mcg/доза, за лечението на симптомите на сезонен алергичен или постоянен ринит и назални полипи като спрей за нос с две различни помпени изделия (Изделие 1 и Изделие 2). Заявителят предоставя данни от *in vitro* проучвания и за двете изделия, но само Изделие 1 е проучено *in vivo*. Макар че референтната държава членка смята двете изделия за подлежащи на одобрение, възразяващата заинтересована държава членка (CMS) не счита данните от *in vitro* проучванията за реален заместител на еквивалентност за назални суспензии и поради това е на мнение, че за Изделие 2 еквивалентността не е доказана. Освен това възразяващата CMS изразява опасения относно приложената статистическа методология. Поради тази причина през февруари 2012 г. е задействана процедура по член 29, параграф 4.

CHMP отбелязва, че заявителят е получил научна препоръка от CHMP относно клиничната програма, която гласи, че за локално прилагани, локално действащи продукти, които съдържат известни съставки, по принцип може да се използва *in vitro* подход за доказване на еквивалентност, при условие че този подход е обоснован. Заради ниската системна бионаличност и слабата резорбция на мометазон фуроатот в стомашно-чревния тракт заявителят решава да не извършва фармакокинетични и фармакодинамични проучвания и вместо това извършва сравнителни *in vitro* проучвания между предлаганите и референтните продукти и за двете изделия за прилагане със спрей помпа. След оценка на работата на спрей помпите и свойствата на суспензията в спрея CHMP приема, че са налице достатъчно доказателства за сравнимо разпределение на частиците на суспензията от активни вещества по размери между предлаганите продукти и референтния продукт, и също така приема, че са доказани сравними разположения и модели на отлагане. Като се има предвид, че разпределението на частиците по размери е подходящ показател за разтворимост, CHMP заключава, че характеристиките на разтворимост на предлаганите продукти и референтния продукт са еквивалентни независимо от използваното изделие за впръскване. Тъй като CHMP счита, че процентът на разтваряне определя наличието на активно вещество локално, CHMP освен това заключава, че данните потвърждават, че евентуалните различия между предлаганите продукти и референтния продукт няма да окажат влияние върху съотношението полза/риск на предлаганите продукти. CHMP счита, че това заключение е подкрепено от доказателствата за еквивалентна терапевтична ефикасност, получени от клиничното проучване фаза III, сравняващо предложения продукт със спрей помпата на Изделие 1 и референтния продукт.

CHMP също така обсъжда възраженията относно статистическата методология, използвана за *in vitro* сравнението. Възразяващата заинтересована държава членка счита, че наличните *in vitro* данни не са реален заместител за еквивалентността на продуктите, тъй като сравнението е извършено по метода за популационна биоеквивалентност (PBE), който се състои от съвкупен критерий, когато разликите в средствата могат да бъдат компенсирани от разликите във вариабилността. Поради това методът PBE може да позволява повече от метода за средна биоеквивалентност (ABE), описан в ръководството на CHMP относно изискванията за

клинична документация за орално вдишвани продукти (OIP)<sup>1</sup> Като отбелязва, че заявителят е представил основания за използване на РВЕ и че това използване е предварително определено, когато се прилага, СНМР счита, че използването на РВЕ в проучвания за биеквивалентност не е желателно, тъй като може да доведе до приемането на по-високи нива на вариабилност между лекарствените продукти. В този конкретен случай обаче СНМР счита, че адекватността на приложените статистически методи е от второстепенна важност в сравнение с оценката на наличните *in vitro* данни, подкрепени от наличните *in vivo* резултати, които се считат за достатъчни за достигане до заключение.

След цялостна оценка на наличните данни СНМР заключава, че доказателствата за разпределението на частиците по размери, както и местоположението и моделът на отлагане между предлаганите продукти и референтния продукт показват сравнима разтворимост, което от своя страна е показател за сравнима безопасност и ефикасност. Това допълнително се подкрепя от клиничните резултати, получени с помпата на Изделие 1. В заключение, предвид целия наличен обем от данни, СНМР счита за доказано в достатъчна степен, че евентуалните различия между предлагания продукт, оборудван с помпата на Изделие 1 или с тази на Изделие 2, и референтния продукт, не оказват влияние върху безопасността и ефикасността на предлаганите продукти и че съотношението полза/риск на предлаганите продукти следователно е положително.

### **Основания за положителното становище**

Като се има предвид, че

- СНМР извърши цялостна оценка на наличните данни, представени от заявителя,
- СНМР счита, че резултатите от извършените *in vitro* сравнения потвърждават, че разпределението на частиците по размери, както и местоположението и моделът на отлагане на суспензията в носа на предлаганите продукти и референтния продукт са сравними,
- СНМР счита, че разпределението на частиците по размери и местоположението и моделът на отлагане са подходящи показатели за разтворимост, и следователно заключава, че предлаганите продукти и референтният продукт имат сравними характеристики на разтворимост,
- СНМР счита за доказано в достатъчна степен, че евентуалните различия между предлагания продукт, оборудван с помпата на Изделие 1 или с тази на Изделие 2, и референтния продукт, не оказват влияние върху безопасността и ефикасността на предлаганите продукти, въз основа на наличните доказателства *in vitro* и допълнително подкрепени от клиничните резултати, получени при използването на предлагания продукт с помпата на Изделие 1,
- СНМР счита, че съотношението полза/риск на предлаганите продукти е положително,

СНМР препоръчва издаване на разрешения за употреба, за които кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката остават съобразно окончателните варианти, приети в рамките на процедурата на Координационната група, както е посочено в приложение III за Mometasone Furoate Sandoz и свързани с него имена (вж. приложение I).

---

<sup>1</sup> Ръководство относно изискванията за клиничната документация за орално вдишвани продукти (OIP), включително изискванията за доказване на терапевтична еквивалентност между два вдишвани продукта, използвани при лечение на астма и хронична обструктивна белодробна болест (ХОБЗ) при възрастни и за лечение на астма при деца и юноши (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1, януари 2009 г.)