

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι έκδοσης θετικής γνώμης

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Mometasone Furoate Sandoz και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλέπε Παράρτημα Ι)

Η φουροϊκή μομεταζόνη είναι ένα τοπικό γλυκοκορτικοστεροειδές με τοπικές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες σε δοσολογίες που δεν είναι συστηματικά δραστικές. Ο αιτών υπέβαλε αίτηση για το Mometasone Furoate Sandoz 50 mcg/δόση, για χρήση στη θεραπεία των συμπτωμάτων της εποχιακής αλλεργικής ή της μη εποχιακής ρινίτιδας και των ρινικών πολυπόδων, σε μορφή ρινικού εκνεφώματος με δύο διαφορετικές συσκευές αντλίας ψεκασμού (Συσκευή 1 και Συσκευή 2). Ο αιτών παρείχε στοιχεία από έρευνες *in vitro* για αμφότερες τις συσκευές, ωστόσο μόνον η Συσκευή 1 μελετήθηκε σε ζωντανό οργανισμό (*in vivo*). Ενώ το κράτος μέλος αναφοράς θεώρησε ότι αμφότερες οι συσκευές είναι κατάλληλες για έγκριση, το ενιστάμενο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος (ΕΚΜ) δεν θεώρησε ότι τα δεδομένα *in vitro* αποτελούν έγκυρο υποκατάστατο ισοδυναμίας για ρινικά εναιωρήματα και συνεπώς θεώρησε ότι δεν επεδείχθη ισοδυναμία για τη Συσκευή 2. Επιπλέον, το ενιστάμενο ΕΚΜ ήγειρε προβληματισμούς αναφορικά με την εφαρμοζόμενη στατιστική μεθοδολογία. Ως εκ τούτου, ξεκίνησε η διαδικασία που προβλέπει το άρθρο 29 παράγραφος 4, τον Φεβρουάριο του 2012.

Η CHMP σημείωσε ότι ο αιτών είχε λάβει επιστημονικές συμβουλές από τη CHMP για το κλινικό πρόγραμμα· σε αυτές αναφερόταν ότι για τα προϊόντα τοπικής χρήσης και τοπικής δράσης που περιέχουν γνωστά συστατικά, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί κατ' αρχήν μια προσέγγιση *in vitro* για την επίδειξη της ισοδυναμίας, με την προϋπόθεση ότι η προσέγγιση αυτή είναι δικαιολογημένη. Εξαιτίας της χαμηλής συστηματικής βιοδιαθεσιμότητας και της κακής απορρόφησης της φουροϊκής μομεταζόνης από τον γαστρεντερικό σωλήνα, ο αιτών αποφάσισε να μην εκπονήσει οποιοσδήποτε μελέτες φαρμακοκινητικής ή φαρμακοδυναμικής και αντίθετα εκπόνησε συγκριτικές μελέτες *in vitro* μεταξύ του προτεινόμενου προϊόντος και των προϊόντων αναφοράς για αμφότερες τις συσκευές αντλίας χορήγησης εκνεφώματος. Αφού αξιολόγησε την επίδοση των αντλιών ψεκασμού και τις ιδιότητες του εναιωρήματος στο εκνέφωμα, η CHMP συμφώνησε ότι υπάρχουν επαρκή στοιχεία συγκρίσιμης κατανομής μεγέθους σωματιδίων του εναιωρήματος της δραστικής ουσίας μεταξύ των προτεινόμενων προϊόντων και του προϊόντος αναφοράς, και επίσης συμφώνησε ότι επιδείχθηκαν συγκρίσιμες θέσεις και πρότυπα εναπόθεσης. Θεωρώντας ότι η κατανομή μεγέθους σωματιδίων αποτελεί επαρκή δείκτη διαλυτότητας, η CHMP συνεπώς συμπέρανε ότι οι ιδιότητες διάλυσης του προτεινόμενου προϊόντος και των προϊόντων αναφοράς είναι ισοδύναμες, ανεξαρτήτως της συσκευής αντλίας ψεκασμού που χρησιμοποιείται. Καθώς η CHMP θεώρησε ότι η ταχύτητα διάλυσης καθορίζει τη διαθεσιμότητα της δραστικής ουσίας τοπικά, η CHMP συμπέρανε επιπλέον ότι τα δεδομένα επιβεβαίωσαν ότι οι δυνητικές διαφορές μεταξύ του προτεινόμενου προϊόντος και των προϊόντων αναφοράς δεν θα είχαν αντίκτυπο στη σχέση οφέλους-κινδύνου των προτεινόμενων προϊόντων. Η CHMP θεώρησε ότι αυτό υποστηριζόταν από στοιχεία ισοδύναμης θεραπευτικής αποτελεσματικότητας που ελήφθησαν από την κλινική μελέτη φάσης III κατά την οποία το προτεινόμενο προϊόν συγκρίθηκε με την αντλία σπρέι της Συσκευής 1 και με το προϊόν αναφοράς.

Η CHMP συζήτησε επίσης τις αντιρρήσεις που εγέρθηκαν αναφορικά με τη χρησιμοποιηθείσα στατιστική μεθοδολογία για τη σύγκριση *in vitro*. Το ενιστάμενο ΕΚΜ θεώρησε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα *in vitro* δεν αποτελούν έγκυρο υποκατάστατο για την ισοδυναμία των προϊόντων, καθώς η σύγκριση εκτελέστηκε με χρήση της μεθόδου πληθυσμιακής βιοϊσοδυναμίας (PBE), η οποία αποτελείται από ένα αθροιστικό κριτήριο όπου οι διαφορές σε μέσες τιμές μπορούν να αντισταθμιστούν από τη διαφορά σε μεταβλητότητα. Η μέθοδος PBE ενδέχεται συνεπώς να παρουσιάζει μεγαλύτερες ανοχές από τη μέθοδο μέσης βιοϊσοδυναμίας (ABE) που περιγράφεται στο

έγγραφο *Guideline on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products (Κατευθυντήριες γραμμές για τις Απαιτήσεις Κλινικής Τεκμηρίωσης Στοματικά Εισπνεόμενων Προϊόντων)* της CHMP.¹ Ενώ σημείωσε ότι ο αιτών είχε αιτιολογήσει τη χρήση της PBE και ότι η χρήση της είχε προκαθοριστεί όπου εφαρμόστηκε, η CHMP θεώρησε ότι η χρήση της μεθόδου PBE σε μελέτες βιοϊσοδυναμίας δεν είναι επιθυμητή καθώς μπορεί να οδηγήσει στην αποδοχή υψηλότερων επιπέδων μεταβλητότητας μεταξύ δυο φαρμακευτικών προϊόντων. Ωστόσο, στη συγκεκριμένη περίπτωση, η CHMP θεώρησε ότι η επάρκεια των εφαρμοσμένων στατιστικών μεθόδων είναι δευτερεύουσας σημασίας σε σύγκριση με την αξιολόγηση των διαθέσιμων δεδομένων *in vitro*, όπως αυτά υποστηρίζονται από τα διαθέσιμα δεδομένα *in vivo*, τα οποία θεωρήθηκαν επαρκή για να εξαχθεί συμπέρασμα.

Αφού αξιολόγησε το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων, η CHMP συμπέρανε ότι τα στοιχεία που δείχνουν συγκρίσιμη κατανομή μεγέθους σωματιδίων καθώς και θέσεις και πρότυπα εναπόθεσης μεταξύ του προτεινόμενου προϊόντος και των προϊόντων αναφοράς υποδεικνύουν συγκρίσιμη διαλυτότητα, η οποία με τη σειρά της αποτελεί δείκτη συγκρίσιμης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Αυτό υποστηρίχθηκε περαιτέρω από τα κλινικά δεδομένα που ελήφθησαν με την αντλία ψεκασμού της Συσκευής 1. Συμπερασματικά, λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των διαθέσιμων στοιχείων, η CHMP θεώρησε ότι έχει καταδειχθεί επαρκώς ότι οι δυνητικές διαφορές μεταξύ του προτεινόμενου προϊόντος εφοδιασμένου είτε με την αντλία της Συσκευής 1 είτε με την αντλία της Συσκευής 2 και του προϊόντος αναφοράς δεν επηρεάζουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των προτεινόμενων προϊόντων και ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προτεινόμενων προϊόντων συνεπώς είναι θετική.

Λόγοι έκδοσης θετικής γνώμης

Εκτιμώντας ότι

- η CHMP αξιολόγησε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα,
- η CHMP θεώρησε ότι τα αποτελέσματα των διεξαχθεισών συγκρίσεων *in vitro* επιβεβαιώνουν ότι η κατανομή μεγέθους σωματιδίων καθώς και οι θέσεις και τα πρότυπα ρινικής εναπόθεσης του εναιωρήματος των προτεινόμενων προϊόντων και του προϊόντος αναφοράς είναι συγκρίσιμα,
- η CHMP θεώρησε ότι η κατανομή μεγέθους σωματιδίων και η θέση και το πρότυπο εναπόθεσης αποτελούν επαρκείς δείκτες διαλυτότητας και, συνεπώς, συμπέρανε ότι το προτεινόμενο προϊόν και τα προϊόντα αναφοράς έχουν συγκρίσιμες ιδιότητες διαλυτότητας,
- η CHMP, συνεπώς, θεώρησε ότι καταδείχθηκε επαρκώς ότι οι δυνητικές διαφορές μεταξύ του προτεινόμενου προϊόντος εφοδιασμένου είτε με την αντλία ψεκασμού της Συσκευής 1 είτε με την αντλία της Συσκευής 2 και του προϊόντος αναφοράς δεν επηρεάζουν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των προτεινόμενων προϊόντων, με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία *in vitro* όπως αυτά υποστηρίζονται περαιτέρω με τα κλινικά δεδομένα που ελήφθησαν με χρήση του προτεινόμενου προϊόντος εφοδιασμένου με την αντλία ψεκασμού της Συσκευής 1,
- η CHMP θεώρησε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προτεινόμενων προϊόντων είναι θετική,

η CHMP εισηγήθηκε τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας, για τις οποίες η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης παραμένουν όπως έχουν στις τελικές εκδόσεις που διαμορφώθηκαν κατά τη διαδικασία της Συντονιστικής Ομάδας, όπως παρατίθενται στο Παράρτημα III για το Mometasone Furoate Sandoz και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα I).

¹ Κατευθυντήρια οδηγία για τις απαιτήσεις κλινικής τεκμηρίωσης για στοματικά εισπνεόμενα προϊόντα (OIP) συμπεριλαμβανομένων των απαιτήσεων για την επίδειξη θεραπευτικής ισοδυναμίας μεταξύ δυο εισπνεόμενων προϊόντων για χρήση στη θεραπεία άσθματος και χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) σε ενήλικες και για χρήση στη θεραπεία του άσθματος σε παιδιά και εφήβους (CPMP/EWP/4151/00 Αναθ. 1, Ιανουάριος 2009)