

Anexo II

Conclusiones científicas y fundamentos para un dictamen positivo

Conclusiones científicas

Resumen global de la evaluación científica del Furoato de Mometasona Sandoz y denominaciones asociadas (ver Anexo I)

El furoato de mometasona es un glucocorticosteroide tópico con propiedades antiinflamatorias locales a dosis que no son activas sistémicamente. El Solicitante remitió una solicitud sobre Furoato de Mometasona Sandoz 50 mcg/dosis, en el tratamiento de los síntomas de rinitis alérgica estacional o perenne y de los pólipos nasales, como spray nasal con dos diferentes dispositivos de bomba para el spray (Dispositivo 1 y dispositivo 2). El Solicitante facilitó los datos *in vitro* de ambos dispositivos, pero sólo el dispositivo de dispositivo 1 se investigó *in vivo*. Aunque el estado miembro de referencia consideró que ambos dispositivos podían aprobarse, el estado miembro interesado (CMS) que objetó no consideró que los datos *in vitro* fueran un indicador indirecto válido de equivalencia para las suspensiones nasales y, por tanto, consideró que no se había demostrado la equivalencia para el dispositivo 2. Además, el CMS objetor planteó dudas sobre la metodología estadística aplicada. Por tanto, se puso en marcha un procedimiento según el Artículo 29(4) en febrero de 2012.

El CHMP indicó que el Solicitante había recibido asesoramiento científico del CHMP sobre el programa clínico, indicando que para los productos de aplicación local, acción local, con componentes conocidos, en principio podría utilizarse un planteamiento *in vitro* para la demostración de equivalencia, siempre que este planteamiento estuviera justificado. Debido a la baja biodisponibilidad sistémica y a la escasa absorción por el tubo digestivo del furoato de mometasona, el Solicitante decidió no realizar ningún estudio farmacocinético o farmacodinámico y en lugar de ello realizó estudios *in vitro* comparativos entre los productos propuestos y los productos de referencia con ambos dispositivos de bombeo del spray. Habiendo evaluado el rendimiento de las bombas de spray y las propiedades de la suspensión en el spray, el CHMP acordó que hay suficientes pruebas de distribución comparable del tamaño de las partículas de la suspensión de principio activo entre los productos propuestos y el producto de referencia y también acordaron que se demostraron localizaciones y patrones de deposición comparables. Considerando que la distribución del tamaño de las partículas es un indicador adecuado de solubilidad, el CHMP concluyó por tanto que las propiedades de disolución de los productos propuestos y de referencia son equivalentes, independientemente del dispositivo de bomba utilizado en el spray. Como el CHMP consideró que la tasa de disolución determina la disponibilidad del principio activo localmente, el CHMP concluyó también que los datos confirmaron que las posibles diferencias entre los productos propuestos y de referencia no afectarían a la relación beneficio-riesgo de los productos propuestos. El CHMP consideró que esto estaba respaldado por las pruebas de una eficacia terapéutica equivalente obtenidas del estudio clínico de fase III comparando el producto propuesto con la bomba de spray de dispositivo 1 y el producto de referencia.

El CHMP también comentó las objeciones planteadas acerca de la metodología estadística empleada para la comparación *in vitro*. El CMS que plantea la objeción consideró que los datos *in vitro* disponibles no son un indicador indirecto válido para la equivalencia de los productos, porque la comparación se realizó usando el método de Bioequivalencia de Población (PBE), que consiste en un criterio agregado en el que las diferencias en las medias pueden compensarse por las diferencias en variabilidad. Por tanto, el método de PBE podría ser más permisivo que el método de Bioequivalencia Promedio (ABE) descrito en la *Directriz sobre los Requisitos para Documentación Clínica de Productos Inhalados por Vía Oral (Guideline on the Requirements for Clinical*

Documentation for Orally Inhaled Products - OIP)¹ del CHMP. Admitiendo que el Solicitante había presentado justificaciones para el uso de PBE y que este uso estaba preespecificado cuando se aplicó, el CHMP consideró que el uso de PBE en estudios de bioequivalencia no es deseable, porque puede conducir a la aceptación de niveles más elevados de variabilidad entre los medicamentos. Sin embargo, en este caso concreto, el CHMP consideró que la adecuación de los métodos estadísticos aplicados tiene una importancia secundaria en comparación con la evaluación de los datos disponibles *in vitro*, como respaldan los datos *in vivo* disponibles, lo que se consideró suficiente para llegar a una conclusión.

Después de evaluar todos los datos disponibles, el CHMP concluyó que las pruebas de distribución del tamaño de partículas así como las de localización y patrón de deposición son comparables entre los productos propuestos y los productos de referencia e indican una solubilidad comparable, lo que a su vez es un indicador de seguridad y eficacia comparables. Esto se vio respaldado además por los datos clínicos obtenidos con la bomba de spray de dispositivo 1. En conclusión, considerando la totalidad de las pruebas disponibles, el CHMP consideró que estaba suficientemente demostrado que las posibles diferencias entre el producto propuesto con la bomba de dispositivo 1 o con la bomba de dispositivo 2 y el producto de referencia no afectan a la seguridad y la eficacia de los productos propuestos y que, por tanto, la relación beneficio-riesgo de los productos propuestos es positiva.

Fundamentos para un dictamen positivo

Considerando que

- el CHMP ha evaluado la totalidad de los datos remitidos por el solicitante,
- el CHMP ha considerado que los resultados de las comparaciones realizadas *in vitro* confirman que la distribución del tamaño de las partículas así como las localizaciones y los patrones de disposición de la suspensión en la nariz de los productos propuestos y el producto de referencia son comparables,
- el CHMP consideró que la distribución del tamaño y la localización y el patrón de deposición de las partículas son indicadores adecuados de la solubilidad y por tanto, concluyó que los productos propuestos y de referencia tienen propiedades de disolución comparables,
- por tanto, el CHMP consideró suficientemente demostrado que las posibles diferencias entre el producto propuesto dotado con la bomba de dispositivo 1 o con la de dispositivo 2 y el producto de referencia no afectan a la seguridad y eficacia de los productos propuestos, de acuerdo con las pruebas disponibles *in vitro* y respaldado aún más por los datos clínicos obtenidos usando el producto propuesto dotado con la bomba de spray de dispositivo 1,
- el CHMP consideró que la relación beneficio-riesgo de los productos propuestos es positiva,

el CHMP ha recomendado que se otorguen las autorizaciones de comercialización, para las que quedan como versiones finales las fichas técnicas, el etiquetado y el prospecto que se aprobaron durante el procedimiento de grupo de coordinación como se menciona en el Anexo III para el Furoato de Mometasona Sandoz y denominaciones asociadas (véase el Anexo I).

¹ Directriz sobre los requisitos para la documentación clínica en productos inhalados por vía oral (PIO) que incluye los requisitos para demostración de la equivalencia terapéutica entre dos productos inhalados para uso en el tratamiento del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en adultos y para el uso en el tratamiento del asma en niños y adolescentes (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1, Enero de 2009)