

## **Annexe II**

### ***Conclusions scientifiques et motifs de l'avis positif***

## Conclusions scientifiques

### ***Résumé général de l'évaluation scientifique du Mometasone Furoate Sandoz et noms associés (voir Annexe I)***

Le furoate de mométasone est un glucocorticostéroïde topique possédant des propriétés anti-inflammatoires locales à des doses non actives systémiquement. Le demandeur a soumis une demande pour Mometasone Furoate Sandoz 50 mcg/dose dans le cadre du traitement des symptômes de la rhinite allergique saisonnière ou perannuelle et des polypes nasaux, sous forme de nébuliseur nasal avec deux dispositifs à pompe de vaporisation différents (dispositif 1 et dispositif 2). Le demandeur a fourni des données *in vitro* pour les deux dispositifs, mais seul le dispositif 1 a fait l'objet d'études *in vivo*. Bien que l'État membre de référence ait considéré que les deux dispositifs pouvaient être approuvés, l'État membre concerné (CMS) a soulevé une objection : il a considéré que les données *in vitro* ne constituaient pas un substitut équivalent valide pour les suspensions nasales. Il a donc considéré que l'équivalence n'avait pas été démontrée pour le dispositif 2. En outre, le CMS ayant soulevé l'objection a émis des doutes quant à la méthodologie statistique employée. Une procédure décrite à l'Article 29 4) a donc été appliquée en février 2012.

Le CHMP a noté que le demandeur avait reçu un avis scientifique de la part du CHMP dans le cadre du programme clinique, à savoir que pour les produits topiques appliqués localement contenant des composants connus, une étude *in vitro* permettait généralement de démontrer l'équivalence, dans la mesure où une telle approche était justifiée. En raison de la faible biodisponibilité systémique et de la mauvaise absorption du furoate de mométasone par les voies gastro-intestinales, le demandeur a décidé de ne pas mener d'étude pharmacocinétique ou pharmacodynamique, et a privilégié des études comparatives *in vitro* entre les produits proposés et le produit de référence, pour les deux dispositifs d'administration à pompe de vaporisation. Après avoir déterminé la performance des pompes de vaporisation et les propriétés de la suspension dans le nébuliseur, le CHMP a convenu qu'il existait une preuve de distribution comparable des tailles de particules de la suspension de substance active entre les produits proposés et le produit de référence. Il a également admis que des sites et modèles de dépôt comparables avaient été démontrés. Considérant que la distribution granulométrique des particules est un indicateur approprié de dissolution, le CHMP en a conclu que les propriétés de dissolution des produits proposés et du produit de référence étaient équivalentes, quel que soit le dispositif à pompe de vaporisation utilisé. Le CHMP ayant considéré que le taux de dissolution déterminait la disponibilité de la substance active localement, il a en outre conclu que les données confirmaient que les différences pouvant exister entre les produits proposés et le dispositif de référence n'avaient aucune incidence sur le rapport bénéfice-risque des produits proposés. Le CHMP a considéré que cette hypothèse était étayée par la preuve d'efficacité thérapeutique équivalente obtenue dans l'étude clinique de phase III comparant le produit proposé avec la pompe de vaporisation du dispositif 1 et le produit de référence.

Le CHMP a également examiné les objections soulevées concernant la méthodologie statistique employée pour la comparaison *in vitro*. Le CMS ayant émis l'objection a considéré que les données *in vitro* disponibles ne constituaient pas un substitut valide pour démontrer l'équivalence des produits car la comparaison avait été réalisée selon la méthode de Bioéquivalence de population (PBE), qui repose sur un critère d'agrégation où les différences de moyennes peuvent être compensées par les différences de variabilité. La méthode PBE peut donc être moins stricte que la méthode de Bioéquivalence moyenne (ABE) décrite dans le document *Guideline on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products (OIP)*<sup>1</sup> du CHMP. Tout en

---

<sup>1</sup>Directive portant sur les exigences relatives à la documentation clinique pour les produits inhalés par voie orale (OIP), y compris les exigences de démonstration d'équivalence thérapeutique entre deux produits inhalés

prenant note du fait que le demandeur a justifié le recours à la méthode PBE et que cette utilisation a été précisée en amont lorsqu'elle a été appliquée, le CHMP a considéré qu'il n'était pas souhaitable d'employer la méthode PBE dans les études de bioéquivalence car elle pouvait entraîner l'acceptation de taux de variabilité supérieurs entre des médicaments. Dans ce cas précis, le CHMP a toutefois considéré que l'adéquation des méthodes statistiques employées était moins importante que l'étude des données *in vitro* disponibles, étayées par les données *in vivo* disponibles, considérées comme suffisantes pour aboutir à une conclusion.

Après avoir évalué l'intégralité des données disponibles, le CHMP a conclu que la preuve de distribution comparable des tailles de particules, ainsi que le site et le modèle de dépôt entre les produits proposés et le produit de référence, indiquait une dissolution comparable, qui à son tour constituait un indicateur d'innocuité et d'efficacité comparables. Cette hypothèse a en outre été étayée par les données cliniques obtenues avec la pompe de vaporisation du dispositif 1. En conclusion, considérant l'intégralité de la preuve mise à disposition, le CHMP a estimé qu'elle démontrait suffisamment que les différences potentielles entre le produit proposé adapté sur la pompe du dispositif 1 ou du dispositif 2 et le produit de référence ne nuisaient pas à l'innocuité et à l'efficacité des produits proposés et que le rapport bénéfice-risque des produits proposés était donc positif.

### ***Motifs de l'avis positif***

Compte tenu de ce qui précède,

- le CHMP a étudié l'ensemble des données soumises par le demandeur,
- le CHMP a considéré que les résultats des comparaisons effectuées *in vitro* confirmaient que la distribution des tailles de particules, ainsi que les sites et modèles de dépôt de la suspension des produits proposés et du produit de référence dans la cavité nasale étaient comparables.
- le CHMP a considéré que la distribution granulométrique ainsi que le site et le modèle de dépôt constituaient des indicateurs adéquats de dissolution et a donc conclu que les produits proposés et le produit de référence présentaient des propriétés de dissolution comparables,
- le CHMP a donc considéré qu'il démontrait suffisamment que les différences pouvant exister entre le produit proposé adapté sur la pompe du dispositif 1 ou du dispositif 2 et le produit de référence ne nuisaient pas à l'innocuité et à l'efficacité des produits proposés, en se fondant sur la preuve *in vitro* mise à disposition, qui était en outre étayée par les données cliniques obtenues à l'aide du produit proposé adapté sur la pompe de vaporisation du dispositif 1,
- le CHMP a considéré que le rapport bénéfice-risque des produits proposés était positif,

le CHMP a recommandé d'octroyer les autorisations de mise sur le marché dont le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice resteront conformes aux versions finales obtenues au cours de la procédure du groupe de coordination, comme indiqué en Annexe III pour Mometasone Furoate Sandoz et noms associés (voir Annexe I).