

II. melléklet

Tudományos következtetések, valamint a pozitív vélemény indokolása

Tudományos következtetések

A Mometasone Furoate Sandoz és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

A mometazon-furoát topikus glükokortikoszteroid, amely szisztémásan nem aktív dózisokban lokális gyulladáscsökkentő tulajdonságokkal rendelkezik. A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta a Mometasone Furoate Sandoz 50 mcg/dózis forgalomba hozatali engedélyére irányuló kérelmét, amely két különböző spray-pumpa készüléssel (készülék 1 és készülék 2) alkalmazható orrspray formájában a szezonális allergiás vagy perenniális rhinitis és az orrpolip kezelésére javallott. A kérelmező mindkét készülékre vonatkozóan nyújtott be *in vitro* adatokat, jöllehet csak a készülék 1 esetében került sor *in vivo* vizsgálatra. Míg a referencia-tagállam mindkét készüléket engedélyezhetőnek tartotta, az ellenző érintett tagállam az *in vitro* adatokat nem tekintette az orrcseppek egyenértékűsége valós mutatójának, és ezért úgy vélte, hogy a készülék 2 ekvivalenciáját nem mutatták ki. Ezen kívül az ellenző érintett tagállam aggodalmát fejezte ki az alkalmazott statisztikai módszerrel kapcsolatban. Ezért 2012 februárjában a 29 cikk (4) bekezdése szerinti eljárás kezdeményezésére került sor.

A CHMP megjegyezte, hogy a kérelmező tudományos tanácsokat kapott a CHMP-től a klinikai programra vonatkozóan, amelyek szerint az ismert összetevőket tartalmazó, lokálisan alkalmazott, lokálisan ható termékek esetében az ekvivalencia kimutatására elvileg az *in vitro* megközelítés is használható, amennyiben ez a megközelítés indokolt. A mometazon-furoát alacsony szisztémás biohasznosulása és a gyomor-bélrendszerből való korlátozott felszívódása miatt a kérelmező úgy döntött, hogy nem végez farmakokinetikai vagy farmakodinámiás vizsgálatokat; ehelyett mindkét spray-pumpa készülék esetében *in vitro* vizsgálatokat végzett a javasolt és a referencia termékek összehasonlítására. A spray-pumpa készülékek teljesítményének és a sprayben lévő orrcseppek tulajdonságainak értékelése után a CHMP megállapította, hogy megfelelő bizonyítást nyert az, hogy a javasolt termékek és a referencia termék esetében az orrcsepp hatóanyaga részecskeméretének eloszlása hasonló, és továbbá megállapította azt is, hogy a lerakódás helyének és mintázatának összehasonlíthatósága kimutatható volt. Figyelembe véve, hogy a részecskeméret eloszlás az oldhatóság egyik megfelelő mutatója, a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a javasolt és a referencia termékek oldhatósága hasonló a használt spray-pumpa készüléktől függetlenül. Mivel a hatóanyag lokális hasznosulásának megállapítása céljából a CHMP megvizsgálta az oldódási arányt, a bizottság további következtetése szerint az adatok megerősítik azt, hogy a javasolt és a referencia termékek közötti lehetséges különbségek nem befolyásolják a javasolt termékek előny-kockázat profilját. A CHMP úgy vélte, hogy ezt a javasolt terméket a készülék 1 spray-pumpával és a referencia termékkel összehasonlító I. fázisú klinikai vizsgálatban a terápiás hatásosság egyenértékűségére utaló bizonyítékok is alátámasztják.

A CHMP megbeszélte az *in vitro* összehasonlításban használt statisztikai módszerrel kapcsolatban felmerült ellenvetéseket is. Az ellenző érintett tagállam úgy vélte, hogy az *in vitro* adatok nem képezik a termékek egyenértékűségének valós mutatóját, mivel az összehasonlításban a populáció-alapú bioekvivalencia módszert használták, amely egy összesített kritérium alkalmazását feltételezi, így a variabilitásban tapasztalt különbségek kompenzálhatják az átlagok közötti különbségeket. Ezért a populáció-alapú bioekvivalencia módszer megengedőbb, mint az átlagon alapuló bioekvivalencia módszer, amely leírását a CHMP által az *Iránymutatás az orálisan inhalált termékek klinikai dokumentációjával kapcsolatos követelményekre vonatkozóan*¹ címmel kiadott

¹ Iránymutatás az orálisan inhalált termékek klinikai dokumentációjával kapcsolatos követelményekre vonatkozóan, beleértve az asztma és a krónikus obstruktív tüdőbetegség felnőtteknél való kezelésében, illetve az asztma gyermekeknél és serdülőknél való kezelésében használt, két inhalációs termék terápiás ekvivalenciájának kimutatására vonatkozó követelményeket is (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1, 2009. január)

dokumentum tartalmazza. Miközben emlékeztet arra, hogy a kérelmező megindokolta a populáció-alapú bioekvivalencia módszer használatát, és ennek használatát adott esetben előre meghatározta, a CHMP azon a véleményen volt, hogy a populáció-alapú bioekvivalencia módszernek a bioekvivalencia vizsgálatokban való használata nem kívánatos, mivel a gyógyszertermékek közötti nagyobb fokú variabilitás elfogadásához vezethet. Ennek ellenére, ebben a konkrét esetben a CHMP úgy vélte, hogy az alkalmazott statisztikai módszerek megfelelő volta másodlagos jelentőségű a benyújtott *in vitro* adatok értékeléséhez képest, amit a rendelkezésre álló, a következtetések levonásához elegendőnek tartott *in vivo* adatok is alátámasztanak.

Az összes benyújtott adat értékelése után a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a javasolt és a referencia termékek esetében a részecskeméret eloszlás, illetve a lerakódás helyének és mintázatának hasonlóságát alátámasztó bizonyítékok hasonló oldhatóságra utalnak, ami viszont hasonló biztonságossági és hatásossági profilra utal. Ezt a készülék 1 spray-pumpával kapott klinikai adatok is alátámasztották. Összefoglalva, az összes benyújtott adat alapján a CHMP úgy vélte, hogy megfelelő bizonyítást nyert, hogy a készülék 1pumpával vagy a készülék 2pumpával alkalmazott, javasolt termék és a referencia termék közötti lehetséges különbségek nem befolyásolják a javasolt termékek biztonságossági és hatásossági profilját, és ezért a javasolt termékek előny-kockázati profilja pozitív.

A pozitív vélemény indoklása

Tekintettel arra, hogy:

- a CHMP megvizsgálta a kérelmező által benyújtott összes adatot,
- a CHMP úgy vélte, hogy az elvégzett *in vitro* összehasonlítások megerősítik, hogy a javasolt termékek és a referencia termék orrcsepp formája esetében a részecskeméret eloszlás, illetve a lerakódás helye és mintázata hasonló,
- a CHMP szerint a részecskeméret eloszlás, illetve a lerakódás helye és mintázata az oldhatóság megfelelő mutatói, és ezért arra a következtetésre jutott, hogy a javasolt, illetve a referencia termékek hasonló oldhatósággal rendelkeznek,
- a CHMP véleménye szerint a benyújtott *in vitro* adatok, valamint a készülék 1spray-pumpával alkalmazott, javasolt termékkel kapott klinikai adatok alapján megfelelő bizonyítást nyert, hogy a készülék 1pumpával vagy a készülék 2pumpával alkalmazott, javasolt termék és a referencia termék közötti lehetséges különbségek nem befolyásolják a javasolt termékek biztonságossági és hatásossági profilját,
- a CHMP pozitívnak találta a javasolt termékek előny-kockázati profilját,

A CHMP javasolja a Mometasone Furoate Sandoz és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélyének kiadását, melyekre vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a Koordinációs csoport eljárása során meghatározott végleges változat marad, a III. mellékletben foglaltaknak megfelelően.