

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi per un parere favorevole

Conclusioni scientifiche

Sintesi generale della valutazione scientifica di Mometasone Furoato Sandoz e denominazioni associate (cfr. Allegato I)

Mometasone Furoato è un glucocorticosteroide topico con proprietà antinfiammatorie locali a dosi che non sono sistemicamente attive. Il richiedente ha presentato domanda per Mometasone Furoato Sandoz 50 mcg/dose, nel trattamento dei sintomi della rinite stagionale allergica o perenne e dei polipi nasali, come spray nasale provvisto di due diverse pompe spray (Dispositivo 1 e Dispositivo 2). Il richiedente ha presentato dati *in vitro* per entrambi i dispositivi, ma soltanto il modello Dispositivo 1 è stato studiato *in vivo*. Mentre lo Stato membro di riferimento ha considerato autorizzabili entrambi i dispositivi, lo Stato membro interessato che ha formulato l'obiezione ha ritenuto che i dati *in vitro* non siano un valido surrogato dell'equivalenza per le sospensioni nasali e che pertanto l'equivalenza non fosse stata dimostrata per il dispositivo Dispositivo 2. Inoltre, ha espresso perplessità sulla metodologia statistica applicata. Nel febbraio 2012, di conseguenza, è stata avviata una procedura ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4.

Il CHMP ha osservato che il richiedente aveva ricevuto la consulenza scientifica del CHMP sul programma clinico, in cui si affermava che per i prodotti con applicazione e azione locale con costituenti noti, in linea di principio si poteva utilizzare un approccio *in vitro* per dimostrare l'equivalenza, a condizione che tale approccio fosse giustificato. A causa della bassa biodisponibilità sistemica e dello scarso assorbimento di mometasone furoato da parte del tratto gastrointestinale, il richiedente ha deciso di non effettuare studi farmacocinetici né farmacodinamici e ha svolto invece studi comparativi *in vitro* tra i prodotti proposti e il prodotto di riferimento per entrambi i dispositivi di erogazione delle pompe spray. Avendo valutato la prestazione delle pompe spray e le proprietà della sospensione nello spray, il CHMP ha riconosciuto che vi sono prove sufficienti di una distribuzione dimensionale comparabile delle particelle della sospensione del principio attivo tra i prodotti proposti e il prodotto di riferimento. Ha altresì convenuto che siti e pattern di deposizione sono comparabili. Poiché la distribuzione dimensionale delle particelle è un indicatore di dissolubilità adeguato, il CHMP ha concluso che le proprietà di dissoluzione dei prodotti proposti e del prodotto di riferimento sono equivalenti, indipendentemente dalla pompa spray utilizzata. Avendo constatato che il tasso di dissoluzione determina la disponibilità del principio attivo a livello locale, il CHMP ne ha tratto la conferma, sulla base dei dati, che le potenziali differenze tra i prodotti proposti e il prodotto di riferimento non influirebbero sul rapporto rischi/benefici dei prodotti proposti. Il CHMP ha ritenuto che tutto ciò sia corroborato dalle evidenze dell'equivalenza in termini di efficacia terapeutica ottenute dallo studio clinico di fase III comparando il prodotto proposto, provvisto della pompa spray Dispositivo 1, con il prodotto di riferimento.

Il CHMP ha discusso altresì le obiezioni sollevate in merito alla metodologia statistica adottata per il confronto *in vitro*. Lo Stato membro interessato che ha formulato l'obiezione ha dichiarato che i dati *in vitro* disponibili non rappresentano un valido surrogato dell'equivalenza dei prodotti, giacché il confronto è stato effettuato utilizzando il metodo della bioequivalenza della popolazione (PBE), che consiste in un criterio aggregato secondo il quale le differenze tra le medie possono essere compensate dalle differenze di variabilità. Il metodo PBE può essere quindi più tollerante del metodo della bioequivalenza media (ABE) descritto nelle linee guida del CHMP sui requisiti di documentazione clinica dei prodotti per inalazione orale (OIP)¹. Il CHMP ha osservato che il

¹ Linee guida sui requisiti di documentazione clinica dei prodotti per inalazione orale (OIP) tra cui i requisiti per dimostrare l'equivalenza terapeutica fra due prodotti per inalazione, da utilizzare nel trattamento dell'asma e della pneumopatia cronica ostruttiva (PCO) negli adulti e nel trattamento dell'asma nei bambini e negli adolescenti (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1, gennaio 2009).

richiedente aveva presentato alcune giustificazioni per l'utilizzo del PBE e che tale utilizzo era preventivamente specificato nei casi in cui vi si era fatto ricorso. Tuttavia il CHMP ha ritenuto che l'utilizzo del PBE negli studi di bioequivalenza non sia auspicabile poiché può indurre l'accettazione di più alti livelli di variabilità tra prodotti farmaceutici. Nel caso specifico, però, il CHMP ha ritenuto che l'adeguatezza dei metodi statistici applicati fosse di secondaria importanza rispetto alla valutazione dei dati *in vitro* disponibili con il sostegno dei dati *in vivo* disponibili; tale valutazione è stata ritenuta sufficiente a raggiungere una conclusione.

Dopo avere valutato tutti i dati disponibili, il CHMP ha concluso che le prove relative a una distribuzione dimensionale comparabile delle particelle nonché al sito e al pattern di deposizione tra i prodotti proposti e il prodotto di riferimento indicano una dissolubilità comparabile, che a sua volta è un indicatore di comparabilità in termini di sicurezza ed efficacia. Questo è stato ulteriormente corroborato dai dati clinici ottenuti con la pompa spray Dispositivo 1. In conclusione, sulla base di tutte le evidenze disponibili, secondo il parere del CHMP è stato adeguatamente dimostrato che le potenziali differenze tra il prodotto proposto provvisto della pompa Dispositivo 1 o della pompa Dispositivo 2 e il prodotto di riferimento non influiscono sulla sicurezza né sull'efficacia dei prodotti proposti e che il rapporto rischi/benefici dei prodotti proposti è quindi positivo.

Motivi per un parere favorevole

Considerando che

- il CHMP ha valutato tutti i dati presentati dal richiedente,
- il CHMP ha ritenuto che i risultati delle comparazioni effettuate *in vitro* confermino che la distribuzione dimensionale delle particelle nonché i siti e i pattern di deposizione nel naso della sospensione dei prodotti proposti e del prodotto di riferimento siano comparabili,
- il CHMP ha ritenuto che la distribuzione dimensionale delle particelle nonché il sito e il pattern di deposizione siano indicatori adeguati della dissolubilità e ha quindi concluso che le proprietà di dissoluzione dei prodotti proposti e del prodotto di riferimento sono comparabili,
- il CHMP quindi ha ritenuto adeguatamente dimostrato che le potenziali differenze tra il prodotto proposto provvisto della pompa Dispositivo 1 o della pompa Dispositivo 2 e il prodotto di riferimento non influiscono sulla sicurezza né sull'efficacia dei prodotti proposti, sulla base delle evidenze *in vitro* e dei dati clinici ottenuti utilizzando il prodotto proposto con la pompa spray Dispositivo 1,
- il CHMP ha ritenuto positivo il rapporto rischi/benefici dei prodotti proposti,

il CHMP ha raccomandato il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali vengono mantenute le versioni finali del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo concordate nel corso della procedura del gruppo di coordinamento, come menzionato nell'allegato III per Mometasone Furoato Sandoz e denominazioni associate (cfr. Allegato I).