

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal opinjoni pożittiva

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Mometasone Furoate Sandoz u ismijiet assoċjati (ara Anness I)

Mometasone furoate huwa glukokortikosteroid topiku b'karatteristiċi anti-infjammatorji f'dożi li mhumiex sistemikament attivi. L-Applikant issottometta applikazzjoni għal Mometasone Furoate Sandoz 50 mcg/doża, għall-kura tas-sintomi ta' rinite allergika jew perenni staġjonali u ta' polipi nażali, b'ħala sprej tal-immieħer b'żewġ apparati differenti ta' pompi tal-isprej (Apparat 1 u Apparat 2). L-Applikant ipprova *dejta in vitro* għaż-żewġ apparati, madankollu l-Apparat 1 biss ġie investigat *in vivo*. Filwaqt li l-Istat Membru ta' referenza kkunsidra li ż-żewġ apparati setgħu jiġu approvati, l-Istat Membru kkonċernat li oġġezzjona (CMS) ma kkunsidrax li d-*dejta in vitro* kienet sostitut validu ta' ekwivalenza għal sospensjonijiet nażali u għalhekk ikkunsidra li l-ekwivalenza ma kienitx intweriet għall-Apparat 2. Barra minn hekk, is-CMS li oġġezzjona qajjem tħassib dwar il-metodoloġija statistika applikata. Għalhekk fi Frar 2012, inbdiet proċedura skont l-Artikolu 29 (4).

Is-CHMP innota li l-Applikant kien irċieva parir xjentifiku mis-CHMP dwar il-programm kliniku, li kien jgħid li fil-prinċipju fil-każ ta' prodotti applikati lokalment, u li jaġixxu lokalment li fihom kostitwenti magħrufa, seta' jintuża approċċ *in vitro* għat-turija ta' ekwivalenza, sakemm dan l-approċċ ikun iġġustifikat. Minħabba l-bijodisponibilità sistemika baxxa u l-assorbiment fqir mill-passaġġ gastrointestinali ta' mometasone furoate, l-Applikant iddeċieda li ma jwettaq l-ebda studju farmakokinetiku jew farmakodinamiku u minflok wettaq studji komparattivi *in vitro* bejn il-prodotti proposti u dak ta' referenza għaż-żewġ apparati tal-pompi tal-isprej. Wara li evalwa l-prestazzjoni tal-pompi tal-isprej u l-karatteristiċi tas-sospensjoni fl-isprej, is-CHMP qabel li hemm evidenza adegwata ta' distribuzzjoni komparabbli tad-daqs tal-partikoli tas-sospensjoni tas-sustanza attiva bejn il-prodotti proposti u dak ta' referenza, u qabel ukoll li kienu ntwerew postijiet u mudelli komparabbli ta' depożizzjoni. Meta jitqies li d-distribuzzjoni tad-daqs tal-partikoli huwa indikatur adegwat ta' dissoluzzjoni, is-CHMP għalhekk ikkonkluda li l-proprjetajiet ta' dissoluzzjoni tal-prodotti proposti u dak ta' referenza huma ekwivalenti, indipendentement mill-apparat tal-pompa tal-sprej użat. Peress li l-CHMP kien ikkunsidra r-rata ta' dissoluzzjoni biex jiddetermina d-disponibilità tas-sustanza attiva lokalment, is-CHMP ikkonkluda wkoll li d-*dejta* kkonfermat li d-differenzi potenzjali bejn il-prodotti proposti u dak ta' referenza mhumiex sejrin jaffettwaw il-benefiċċju-riskju tal-prodotti proposti. Is-CHMP ikkunsidra li dan kien appoġġat mill-evidenza ta' effikaċja terapewtika ekwivalenti li nkisbet mill-istudju kliniku tal-fażi III li qabbel il-prodott propost mal-pompa tal-isprej tal-Apparat 1 u mal-prodott ta' referenza.

Is-CHMP iddiskuta wkoll l-oġġezzjonijiet li tqajmu fir-rigward tal-metodoloġija statistika użata *għat-tqabbil in vitro*. Is-CMS li oġġezzjona kkunsidra li d-*dejta in vitro* disponibbli mhijiex sostitut validu għall-ekwivalenza tal-prodotti, peress li t-tqabbil kien sar bl-użu tal-metodu ta' Bijoeqwivalenza tal-Popolazzjoni (PBE), li jikkonsisti minn kriterju aggregat fejn id-differenzi fil-medji jistgħu jiġu kkompensati mid-differenzi fil-varjabbiltà. Il-metodu PBE jista' għalhekk ikun aktar permissiv mill-metodu ta' Bijoeqwivalenza Medja (ABE) deskritt fil-*Linja Gwida dwar ir-Rekwiziti għal Dokumentazzjoni Klinika għal Prodotti Inalati Oralment (OIP)* tas-CHMP.¹ Filwaqt li jinnota li l-Applikant kien ippreżenta ġustifikazzjonijiet għall-użu tal-PBE u li fejn applikabbli dan l-

¹ Linja Gwida dwar ir-rekwiziti għal dokumentazzjoni klinika għal prodotti inalati oralment (OIP) inkluż ir-rekwiziti għat-turija ta' ekwivalenza terapewtika bejn iż-żewġ prodotti inalati għall-użu fil-kura tal-ażżma u mard pulmonari ostruttiv kroniku (COPD) fl-adulti u għall-użu fil-kura tal-ażżma fit-tfal u l-adoloxxenti (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1, Jannar 2009)

użu kien speċifikat minn qabel, is-CHMP ħass li l-użu tal-PBE fi studji ta' bijoekwivalenza mhuwiex xieraq għax jista' jwassal għall-aċċettazzjoni ta' livelli oġġla ta' varjabbiltà bejn il-prodotti mediċinali. Madankollu, f'dan il-każ speċifiku, is-CHMP ħass li l-adekwatezza tal-metodi statistiċi applikati kienu ta' importanza sekondarja meta mqabbla mal-evalwazzjoni tad-dejta *in vitro* disponibbli, kif appoġġata mid-dejta *in vivo* disponibbli, li kienet meqjusa suffiċjenti biex tintlaħaq konkluzjoni

Wara li evalwa d-dejta kollha disponibbli, is-CHMP ikkonkluda li l-evidenza ta' distribuzzjoni komparabbli tad-daqs tal-partikoli kif ukoll il-post u l-mudell ta' depożizzjoni bejn il-prodotti proposti u dak ta' referenza jindikaw dissoluzzjoni komparabbli, li mbagħad huwa indikatur ta' sigurtà u effikaċja komparabbli. Dan kien appoġġat ukoll mid-dejta klinika li nkisbet mill-pompa tal-isprej tal-Apparat 1. Bħala konkluzjoni, meta qies l-evidenza kollha disponibbli, is-CHMP ikkunsidra li kien jintwera b'mod adegwat li d-differenzi potenzjali bejn il-prodott propost li japplika jew il-pompa tal-Apparat 1 jew il-pompa tal-Apparat 2 u l-prodott ta' referenza ma jaffettwawx is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodotti proposti u li l-benefiċċju-riskju tal-prodotti proposti huwa għalhekk pożittiv.

Raġunijiet għal opinjoni pożittiva

Billi

- is-CHMP evalwa d-dejta kollha sottomessa mill-Applikant,
- is-CHMP ikkunsidra li r-riżultati tat-tqabbil li sar *in vitro* jikkonfermaw li l-distribuzzjoni tad-daqs tal-partikoli, kif ukoll il-postijiet u l-mudelli ta' depożizzjoni tas-sospensjoni fil-immieġer tal-prodotti proposti u l-prodott ta' referenza huma komparabbli,
- is-CHMP ikkunsidra li d-distribuzzjoni u l-post u l-mudell ta' depożizzjoni tad-daqs tal-partikoli huma indikaturi adegwati ta' dissoluzzjoni u għalhekk ikkonkluda li l-prodotti proposti u dak ta' referenza għandhom karatteristiċi komparabbli ta' dissoluzzjoni,
- is-CHMP għalhekk ikkunsidra li kien intwera b'mod adegwat li differenzi potenzjali bejn il-prodott propost li japplika jew il-pompa tal-Apparat 1 jew il-pompa tal-Apparat 2 u li l-prodott ta' referenza ma jaffettwawx is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodotti proposti, abbażi tal-evidenza *in vitro* disponibbli u appoġġati wkoll mid-dejta klinika li nkisbet bl-użu tal-prodott propost mgħammar bil-pompa tal-isprej tal-Apparat 1,
- is-CHMP ikkunsidra l-benefiċċju-riskju tal-prodotti proposti bħala pożittivi,

is-CHMP irrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq li għalihom is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif jibqgħu skont il-verżjonijiet finali miksuba waqt il-proċedura tal-grupp ta' Koordinazzjoni kif imsemmi fl-Anness III għal Mometasone Furoate Sandoz u ismijiet assoċjati (ara Anness I).