

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor een positief advies

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Mometason Furoaat Sandoz en verwante namen (zie bijlage I)

Mometason Furoaat is een topisch glucocorticosteroid met lokale ontstekingsremmende eigenschappen in doses die niet systemisch actief zijn. De aanvrager heeft een aanvraag ingediend voor Mometason Furoaat Sandoz 50 µg/dosis voor de behandeling van de symptomen van seizoensgebonden allergische rhinitis of chronische rhinitis en van neuspoliepen als een neusspray met twee verschillende verstuiverhulpmiddelen (Hulpmiddel 1 en Hulpmiddel 2). De aanvrager verschaftte voor beide hulpmiddelen *in vitro* gegevens. *In vivo* onderzoek werd echter alleen verricht met Hulpmiddel 1. Terwijl de rapporterende lidstaat van oordeel was dat beide hulpmiddelen konden worden goedgekeurd, beschouwde de betrokken lidstaat die bezwaar maakte de *in vitro* gegevens niet als een geldig substituut voor equivalentie voor neussuspensies en achtte deze daarom niet aangetoond dat Hulpmiddel 2 equivalent is. Bovendien uitte de bezwaar aantekenende betrokken lidstaat bedenkingen met betrekking tot de toegepaste statistische werkwijze. Daarom werd in februari 2012 een procedure krachtens artikel 29, lid 4) in gang gezet.

Het CHMP merkte op dat de aanvrager van het CHMP wetenschappelijk advies had gekregen over het klinische programma, waarin staat vermeld dat voor lokaal toegepaste, lokaal werkende middelen die bekende bestanddelen bevatten in principe een *in vitro* benadering kan worden gebruikt voor het aantonen van equivalentie, mits deze benadering gerechtvaardigd is. Vanwege de lage systemische biologische beschikbaarheid en de slechte absorptie van mometasonfuroaat uit het maag-darmkanaal besloot de aanvrager geen farmacokinetische of farmacodynamische onderzoeken uit te voeren en voerde zij in plaats daarvan voor beide verstuiverhulpmiddelen vergelijkende *in vitro* onderzoeken uit tussen de voorgestelde middelen en het referentiemiddel. Na beoordeling van de prestatie van de verstuivers en de eigenschappen van de suspensie in de spray was het CHMP er over eens dat er afdoende bewijs is voor een vergelijkbare deeltjesgrootteverdeling van de werkzamestofsuspensie tussen de voorgestelde middelen en het referentiemiddel en was het er ook over eens dat vergelijkbare locaties en patronen van depositie werden aangetoond. Gezien het feit dat de deeltjesgrootteverdeling een adequate indicator is voor oplosbaarheid, concludeerde het CHMP daarom dat de oplosbaarheidseigenschappen van de voorgestelde middelen en het referentiemiddel equivalent zijn, onafhankelijk van het gebruikte verstuiverhulpmiddel. Omdat het CHMP de oplosbaarheid heeft bestudeerd om de lokale beschikbaarheid van de werkzame stof te bepalen, concludeerde het CHMP voorts dat de gegevens bevestigden dat mogelijke verschillen tussen de voorgestelde middelen en het referentiemiddel geen invloed zouden hebben op de baten/risicoverhouding van de voorgestelde middelen. Het CHMP was van oordeel dat dit werd ondersteund door het bewijs voor equivalente therapeutische werkzaamheid afkomstig van het klinische fase III-onderzoek, waarin de voorgestelde middelen werden vergeleken met Hulpmiddel 1 en het referentiemiddel.

Het CHMP besprak ook de bezwaren die waren aangevoerd met betrekking tot de statistische methode die was toegepast voor de *in vitro* vergelijking. De bezwaar aantekenende betrokken lidstaat was van oordeel dat de beschikbare *in vitro* gegevens geen geldig substituut waren voor de equivalentie van de middelen omdat de vergelijking werd uitgevoerd met behulp van de populatie bio-equivalentie (PBE) methode, die bestaat uit een samengesteld criterium waarbij de verschillen in gemiddelden kunnen worden gecompenseerd door de verschillen in variabiliteit. De PBE-methode is daarom mogelijk toleranter dan de gemiddelde bio-equivalentie (ABE) methode,

die wordt beschreven in *Guideline on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products (OIP)* van het CHMP.¹ Hoewel het CHMP opmerkte dat de aanvrager rechtvaardigen had overgelegd voor het gebruik van PBE en dat wanneer PBE werd toegepast, dit vooraf werd gespecificeerd, was het van oordeel dat het gebruik van PBE in bio-equivalentie-onderzoeken niet wenselijk is aangezien dit kan leiden tot de acceptatie van grotere variabiliteit tussen geneesmiddelen. In dit specifieke geval was het CHMP echter van oordeel dat de geschiktheid van de toegepaste statistische methoden van secundair belang was vergeleken met de beoordeling van de beschikbare *in vitro* gegevens, zoals ondersteund door de beschikbare *in vivo* gegevens, die als voldoende werden beschouwd om tot een conclusie te komen.

Na beoordeling van alle beschikbare gegevens, concludeerde het CHMP dat het bewijs voor vergelijkbare deeltjesgrootteverdeling en de locatie en het patroon van depositie tussen de voorgestelde middelen en het referentiemiddel wijst op een vergelijkbare oplosbaarheid, wat weer een indicator is voor vergelijkbare veiligheid en werkzaamheid. Dit werd verder ondersteund door de klinische gegevens die werden verkregen met de Hulpmiddel 1-verstuiver. Samenvattend kan worden gesteld dat het CHMP na bestudering van de totale beschikbare hoeveelheid gegevens van oordeel was dat afdoende is aangetoond dat mogelijke verschillen tussen de voorgestelde middelen voorzien van de Hulpmiddel 1-pomp of de Hulpmiddel 2-pomp en het referentiemiddel geen invloed hebben op de veiligheid en werkzaamheid van de voorgestelde middelen en dat de baten/risicoverhouding van de voorgestelde middelen daarom positief is.

Redenen voor een positief advies

Overwegende dat,

- het CHMP alle door de aanvrager overgelegde gegevens heeft beoordeeld,
- het CHMP van oordeel was dat de resultaten van de uitgevoerde *in vitro* vergelijkingen bevestigen dat de deeltjesgrootteverdeling en de locaties en patronen van dispositie van de suspensie in de neus van de voorgestelde middelen en het referentiemiddel vergelijkbaar zijn,
- het CHMP van oordeel was dat de deeltjesgrootteverdeling en de locatie en het patroon van dispositie geschikte indicatoren zijn voor de oplosbaarheid en daarom concludeerde dat de voorgestelde middelen en het referentiemiddel vergelijkbare de oplosbaarheidseigenschappen hebben,
- het CHMP daarom van oordeel was dat afdoende was aangetoond dat mogelijke verschillen tussen de voorgestelde middelen voorzien van de Hulpmiddel 1-pomp of de Hulpmiddel 2-pomp en het referentiemiddel geen invloed hebben op de veiligheid en werkzaamheid van de voorgestelde middelen, dit op grond van het beschikbare *in vitro* bewijs en verder ondersteund door de klinische gegevens die werden verkregen met de voorgestelde middelen voorzien van de Hulpmiddel 1-verstuiver,
- het CHMP van oordeel was dat de baten/risicoverhouding van de voorgestelde middelen positief is,

heeft het CHMP aanbevolen de handelsvergunningen te verlenen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter blijven zoals de definitieve versies die zijn overeengekomen tijdens de procedure van de Coördinatiegroep als vermeld in bijlage III voor

¹ Richtlijnen inzake de eisen voor klinische documentatie voor oraal geïnhaleerde middelen (OIP), inclusief de eisen voor het aantonen van therapeutische equivalentie tussen twee geïnhaleerde middelen voor gebruik bij de behandeling van astma en chronische obstructieve longziekte (COPD) bij volwassenen en voor gebruik bij de behandeling van astma bij kinderen en adolescenten (CPMP/EWP/4151/00 herz. 1, januari 2009)

Mometason Fuoraat Sandoz en verwante namen (zie bijlage I).