

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do wydania pozytywnej opinii

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktu Mometasone Furoate Sandoz i nazw produktów związanych (patrz aneks I)

Mometasone furoate [pirośluzan mometazonu] jest glikokortykosteroidem do stosowania miejscowego, wykazującym miejscowe działanie przeciwzapalne w dawkach, które nie wykazują aktywności ogólnoustrojowej. Wnioskodawca złożył wniosek dla produktu Mometasone Furoate Sandoz 50 mcg/dawka, stosowanego w leczeniu objawów sezonowego alergicznego lub chronicznego nieżytu nosa oraz polipów nosowych, w postaci aerozolu donosowego z dwoma różnymi modelami pompek rozpylających (Model 1 i Model 2). Wnioskodawca dostarczył dane z badań *in vitro* dla obu aplikatorów, jednak tylko aplikator Model 1 został przebadany *in vivo*. O ile w referencyjnym państwie członkowskim oba aplikatory uznano za dopuszczalne, przeciwne temu zainteresowane państwo członkowskie (CMS) nie uznało danych z badań *in vitro* za wystarczające do wykazania równoważności w przypadku zawiesin donosowych i uznało, że nie dowiedziono równoważności dla aplikatora Model 2. Ponadto zgłaszające sprzeciw zainteresowane państwo członkowskie podało w wątpliwość zastosowaną metodologię statystyczną. W związku z tym w lutym 2012 r. wszczęto postępowanie na podstawie art. 29(4).

CHMP odnotował, że Wnioskodawca korzystał z doradztwa naukowego CHMP dotyczącego programu badań klinicznych i uzyskał opinię, że dla produktów do stosowania miejscowego, działających miejscowo i zawierających znane składniki, wyniki badań *in vitro* zasadniczo mogą posłużyć jako dowód równoważności terapeutycznej pod warunkiem, że podejście takie jest uzasadnione. Ze względu na niską biodostępność ustrojową i słabe wchłanianie pirośluzanu mometazonu z przewodu pokarmowego Wnioskodawca zdecydował się nie przeprowadzać analiz farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych i zamiast tego przeprowadził porównawcze badania *in vitro* pomiędzy produktami proponowanymi oraz referencyjnymi dla obu modeli aplikatorów mających postać pompek rozpylających. Poddawszy ocenie skuteczność pompek rozpylających i właściwości rozpylanej zawiesiny, CHMP uznał, iż istnieją wystarczające dowody porównywalnej dystrybucji rozmiarów cząstek zawiesiny substancji czynnej pomiędzy produktami proponowanymi i referencyjnymi, a także uznał, że wykazano porównywalne lokalizacje i modele depozycji. Uznając rozmiary cząstek za wystarczający wskaźnik rozpuszczalności, CHMP wysnuł wniosek, że właściwości produktu proponowanego i produktów referencyjnych pod względem rozpuszczania są równoważne, niezależnie od używanego modelu pompki rozpylającej. Ponieważ CHMP uznał stopień rozpuszczenia za czynnik decydujący dla miejscowej dostępności substancji czynnej, wysnuł on kolejny wniosek, że dane te potwierdzają, iż potencjalne różnice pomiędzy proponowanymi oraz referencyjnymi produktami nie mają wpływu na bilans korzyści i ryzyka proponowanych produktów. CHMP uznał, że zostało to poparte dowodami równoważnej skuteczności terapeutycznej uzyskanymi w fazie III badania klinicznego, w której proponowany produkt z pompką rozpylającą Model 1 porównano z produktem referencyjnym.

CHMP poddał również pod dyskusję zgłoszony sprzeciw dotyczący metodologii statystycznej zastosowanej w porównaniu *in vitro*. Przeciwnie temu zainteresowane państwo członkowskie uznało, że dostępne dane *in vitro* nie mogą posłużyć do wykazania równoważności produktów, ponieważ porównanie przeprowadzono z użyciem metody biorównoważności populacyjnej (PBE) opierającej się na złożonym kryterium, przy którym różnice w obrębie średnich mogą być kompensowane przez różnice w zakresie zmienności. Metoda PBE może być zatem bardziej tolerancyjna niż metoda przeciętnej biorównoważności (ABE) opisana w dokumencie CHMP

Guideline on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products (OIP)
[Wytyczne określające wymagania w zakresie dokumentacji klinicznej dla doustnie wdychanych produktów leczniczych].¹ W związku z tym, że Wnioskodawca przedstawił uzasadnienia użycia metody PBE oraz że jej użycie zostało już wcześniej opisane w konkretnych zastosowaniach, CHMP uznał, iż użycie metody PBE w badaniach biorównoważności nie jest pożądane, ponieważ może prowadzić do przyjęcia wyższych poziomów zmienności pomiędzy produktami leczniczymi. Jednakże w tym konkretnym przypadku CHMP uznał adekwatność zastosowanych metod statystycznych za sprawę o drugorzędnym znaczeniu w porównaniu z oceną dostępnych danych *in vitro*, potwierdzoną również przez dostępne dane *in vivo*, które uznano za wystarczające do sformułowania wniosku.

Poddawszy ocenie całość dostępnych danych, CHMP stwierdził, że dowody porównywalnej dystrybucji rozmiarów cząstek, podobnie jak porównywalne lokalizacje i modele depozycji pomiędzy produktami proponowanymi i referencyjnymi, wskazują na porównywalną rozpuszczalność, która z kolei jest oznaką porównywalnego poziomu bezpieczeństwa i skuteczności. Zostało to poparte dalszymi danymi klinicznymi uzyskanymi z użyciem pompki rozpylającej Model 1. Podsumowując – po uwzględnieniu całego dostępnego materiału dowodowego CHMP uznał, iż w sposób adekwatny wykazano, że potencjalne różnice pomiędzy proponowanym produktem zaopatrzonym w pompkę rozpylającą Model 1 bądź Model 2 oraz produktem referencyjnym nie mają wpływu na bezpieczeństwo i skuteczność proponowanych produktów, a także – w związku z powyższym – że bilans korzyści i ryzyka dla proponowanych produktów jest pozytywny.

Podstawy do wydania pozytywnej opinii

Zważywszy, że:

- CHMP poddał ocenie ogół danych przekazanych przez Wnioskodawcę,
- CHMP uznał, iż wyniki przeprowadzonych porównań *in vitro* potwierdzają, że dystrybucja rozmiarów cząstek, jak również lokalizacje i modele depozycji w nosie zawiesiny produktów proponowanych i referencyjnych są porównywalne,
- CHMP uznał dystrybucję rozmiarów cząstek oraz lokalizację i model depozycji za adekwatne wskaźniki rozpuszczalności i na tej podstawie przyjął, że proponowane i referencyjne produkty mają porównywalne właściwości rozpuszczania,
- CHMP uznał w związku z powyższym, że w sposób adekwatny wykazano, iż potencjalne różnice pomiędzy proponowanym produktem zaopatrzonym w pompkę rozpylającą Model 1bądź Model 2 a produktem referencyjnym nie mają wpływu na bezpieczeństwo i skuteczność proponowanych produktów, opierając się na dostępnych dowodach *in vitro* popartych następnie danymi klinicznymi uzyskanymi dla proponowanego produktu z pompką rozpylającą Model 1,
- CHMP uznał bilans korzyści i ryzyka proponowanego produktu za pozytywny,

CHMP zalecił przyznanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, przy czym charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie i ulotka dołączona do opakowania pozostają takie, jak końcowe wersje

¹Wytyczne określające wymagania w zakresie dokumentacji klinicznej dla doustnie wdychanych produktów leczniczych, w tym wymagania dotyczące wykazania równoważności terapeutycznej pomiędzy dwoma produktami wdychanymi do zastosowania w leczeniu astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) u osób dorosłych oraz w leczeniu astmy u dzieci i w wieku dojrzewania (CPMP/EWP/4151/00 wer. 1, styczeń 2009 r.)

opracowane zgodnie z procedurą grupy koordynacyjnej, o której mowa w aneksie III dla produktu Mometasone Furoate Sandoz i nazw produktów związanych (patrz aneks I).