

## **Anexo II**

*Conclusões científicas e fundamentos para o parecer positivo*

## Conclusões científicas

### ***Resumo da avaliação científica de Mometasone Furoate Sandoz e nomes associados (ver Anexo I)***

O furoato de mometasona é um glucocorticoide tópico com propriedades anti-inflamatórias locais em doses que não são sistemicamente ativas. O Requerente submeteu um pedido relativo ao Mometasone Furoate Sandoz 50 mcg/dose, para o tratamento sintomático de rinite alérgica sazonal ou perene e de pólipos nasais, para pulverização nasal, incluído em dois tipos diferentes de nebulizadores (dispositivo 1 e dispositivo 2). O Requerente forneceu dados *in vitro* relativos a ambos os dispositivos. No entanto, apenas o dispositivo 1 foi investigado *in vivo*. Apesar de ambos os dispositivos terem sido considerados como passíveis de aprovação pelo Estado-Membro de Referência, os Estados-Membros Envolvidos (EME) que levantaram objeções não consideraram que os dados *in vitro* fossem um substituto válido para a equivalência de suspensões nasais, tendo considerado que a equivalência não tinha sido demonstrada no caso do dispositivo 2. Além disso, os EME que levantaram objeções manifestaram preocupações relacionadas com a metodologia estatística aplicada. Em fevereiro de 2012, foi desencadeado um procedimento previsto no n.º 4 do artigo 29.º.

O CHMP teve em consideração que o Requerente tinha recebido aconselhamento científico da parte do CHMP sobre o programa clínico, no qual era referido que, no caso de medicamentos de aplicação e ação local contendo componentes conhecidos, se poderia em princípio utilizar uma abordagem *in vitro* para a demonstração da equivalência, desde que essa abordagem fosse justificada. Dada a reduzida biodisponibilidade sistémica e a fraca absorção a partir do trato gastrointestinal do furoato de mometasona, o Requerente decidiu não realizar estudos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos, tendo em vez disso realizado estudos comparativos *in vitro* entre os medicamentos propostos e de referência, com ambos os dispositivos de administração. Tendo avaliado o desempenho dos nebulizadores e as propriedades da suspensão da nuvem de aerossol, o CHMP concordou que existem evidências adequadas de uma distribuição comparável do tamanho de partículas da suspensão da substância ativa entre os medicamentos propostos e o medicamento de referência. Concordou também que foram demonstrados padrões de deposição e localização comparáveis. Considerando que a distribuição do tamanho de partículas é um indicador adequado de dissolubilidade, o CHMP concluiu que as propriedades de dissolução dos medicamentos propostos e de referência são equivalentes, independentemente do nebulizador utilizado. Uma vez que o CHMP considerou que a taxa de dissolução determina a disponibilidade local da substância ativa, o CHMP concluiu também que os dados confirmam que as diferenças potenciais entre os medicamentos propostos e de referência não terão um impacto sobre a relação de benefício-risco dos medicamentos propostos. O CHMP considerou que este facto é apoiado pela evidência de uma eficácia terapêutica equivalente obtida do estudo clínico de fase III que comparou o medicamento proposto administrado com o dispositivo nebulizador 1 com o medicamento de referência.

O CHMP discutiu ainda as objeções levantadas quanto ao método estatístico usado na comparação *in vitro*. Os EME que levantaram objeções consideravam que os dados *in vitro* disponíveis não eram um substituto válido para a equivalência dos medicamentos, uma vez que a comparação tinha sido realizada através do método da Bioequivalência Populacional (BEP) que consiste num critério agregado em que as diferenças nas médias podem ser compensadas pelas diferenças na variabilidade. O método da BEP poderá, assim, ser mais permissivo que o método da Bioequivalência Média (BEM) descrito em *Guideline on the Requirements for Clinical Documentation for Orally Inhaled Products*

(OIP).<sup>1</sup> Apesar de notar que o Requerente tinha apresentado justificações para a utilização do método da BEP, e que o seu uso sido previamente especificado quando aplicado, o CHMP considerou que a utilização do método da BEP em estudos de bioequivalência não é desejável, dado que pode levar à aceitação de níveis mais elevados de variabilidade entre os medicamentos. No entanto, neste caso específico, o CHMP considerou que a adequação dos métodos estatísticos aplicados tem uma importância secundária em comparação com a avaliação dos dados *in vitro* disponíveis, suportados pelos dados *in vivo* disponíveis, os quais foram considerados suficientes para se chegar a uma conclusão.

Tendo avaliado a totalidade dos dados disponíveis, o CHMP concluiu que a evidência de uma distribuição de tamanhos de partícula comparável, bem como do padrão e da localização da deposição entre os medicamentos propostos e de referência, indicam uma dissolubilidade comparável, a qual, por sua vez, é indicadora de uma segurança e eficácia comparáveis. Este facto é ainda apoiado pelos dados clínicos obtidos com o dispositivo nebulizador 1. Em conclusão, tendo em consideração o corpo total de evidências disponíveis, o CHMP considera que foi adequadamente demonstrado que as diferenças potenciais entre o medicamento proposto incluído quer no dispositivo nebulizador 1 quer no dispositivo nebulizador 2 e o medicamento de referência não afetam a segurança e eficácia dos medicamentos propostos e que a relação de benefício-risco dos medicamentos propostos é, por conseguinte, positiva.

### ***Fundamentos para o parecer positivo***

Considerando que

- O CHMP avaliou a totalidade dos dados submetidos pelo Requerente,
- O CHMP considerou que os resultados das comparações *in vitro* realizadas confirmam que a distribuição do tamanho de partículas e os padrões e a localização do depósito da suspensão no nariz dos medicamentos propostos e do medicamento de referência são comparáveis,
- O CHMP considerou que a distribuição do tamanho de partículas e o padrão e a localização do depósito são indicadores adequados da dissolubilidade, tendo, por conseguinte, concluído que os medicamentos propostos e o medicamento de referência têm propriedades de dissolução comparáveis,
- O CHMP considerou que foi adequadamente demonstrado que as diferenças potenciais entre o medicamento proposto introduzido no dispositivo nebulizador 1 ou no dispositivo nebulizador 2 e o medicamento de referência não afetam a segurança e eficácia dos medicamentos propostos, com base nas evidências *in vitro* disponíveis, e apoiadas por dados clínicos obtidos usando o medicamento proposto incluído no dispositivo nebulizador 1,
- O CHMP considerou que a relação de benefício-risco dos medicamentos propostos é positiva,

O CHMP recomendou a concessão das Autorizações de Introdução no Mercado, para as quais o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo permanecem em conformidade com as versões finais redigidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação, conforme mencionado no Anexo III, relativamente ao Mometasone Furoate Sandoz e nomes associados (ver Anexo I).

---

<sup>1</sup> Orientação sobre os requisitos de documentação clínica para medicamentos inalados por via oral (OIP), incluindo os requisitos para a demonstração da equivalência terapêutica entre dois medicamentos inalados para utilização no tratamento da asma e da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) em adultos e para utilização no tratamento da asma em crianças e adolescentes (CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1, janeiro de 2009)