

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru avizul favorabil

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Mometasone Furoate Sandoz și denumirile asociate (vezi Anexa I)

Furoatul de mometazonă este un glucocorticosteroid topic cu proprietăți antiinflamatoare locale la doze care nu sunt active sistemic. Solicitantul a înaintat o cerere pentru Mometasone Furoate Sandoz 50 mcg/doză, în tratamentul simptomelor rinitei alergice sezoniere sau perene și al polipilor nazali, sub formă de spray nazal cu două dispozitive diferite de pompe de pulverizare (Dispozitivul 1 și Dispozitivul 2). Solicitantul a prezentat date *in vitro* pentru ambele dispozitive, totuși, doar dispozitivul Dispozitivul 1 a fost investigat *in vivo*. Deși statul membru de referință a considerat că ambele dispozitive pot fi aprobate, statul membru în cauză (SMC) care a ridicat obiecții nu a considerat datele *in vitro* drept un surrogat valabil al echivalenței pentru suspensiile nazale și, prin urmare, în opinia sa, echivalența nu a fost demonstrată pentru dispozitivul Dispozitivul 2. În plus, SMC care a ridicat obiecții a exprimat motive de îngrijorare legate de metodologia statistică aplicată. Prin urmare, în februarie 2012, a fost inițiată o procedură în temeiul articolului 29 alineatul (4).

CHMP a observat că solicitantul primise un aviz științific din partea CHMP cu privire la programul clinic, indicând că pentru produsele aplicate local, cu acțiune locală, care conțin constituenți cunoscuți, o abordare *in vitro* ar putea fi, în principiu, utilizată pentru demonstrarea echivalenței, cu condiția ca această abordare să fie justificată. Datorită biodisponibilității sistemice reduse și absorbției scăzute din tractul gastrointestinal al furoatului de mometazonă, solicitantul a decis să nu efectueze studii farmacocinetice sau farmacodinamice și a efectuat în schimb studii *in vitro* comparative între produsele propuse și de referință pentru ambele dispozitive de aplicare cu pompă de pulverizare. După evaluarea performanței pompelor de pulverizare și a proprietăților suspensiei din spray, CHMP a fost de acord că există dovezi suficiente privind o distribuție comparabilă a particulelor în funcție de mărime în suspensia de substanță activă între produsele propuse și produsul de referință și, totodată, a fost de acord că au fost demonstrate locuri și tipare de depunere comparabile. Având în vedere că distribuția particulelor în funcție de mărime este un indicator adecvat al solubilității, CHMP a concluzionat, așadar, că proprietățile de soluție ale produselor propuse și de referință sunt echivalente, indiferent de dispozitivul cu pompă de pulverizare utilizat. Întrucât CHMP a considerat că rata de soluție determină disponibilitatea substanței active la nivel local, CHMP a concluzionat, de asemenea, că datele confirmă faptul că potențialele diferențe dintre produsele propuse și de referință nu vor afecta profilul risc/beneficiu al produselor propuse. CHMP a considerat că acest lucru este confirmat de dovezi ale eficacității terapeutice echivalente obținute din studiul clinic de fază III care a comparat produsul propus cu pompa de pulverizare Dispozitivul 1 și produsul de referință.

CHMP a discutat, de asemenea, obiecțiile ridicate în ceea ce privește metodologia statistică utilizată pentru comparația *in vitro*. SMC care a ridicat obiecții a considerat că datele *in vitro* disponibile nu sunt un surrogat valabil pentru echivalența produselor, deoarece comparația a fost efectuată prin utilizarea metodei de bioechivalență populațională (PBE), care constă într-un criteriu colectiv în care diferențele dintre medii pot fi compensate de diferențele de variabilitate. Metoda PBE poate fi, prin urmare, mai permisivă decât metoda de bioechivalență medie (ABE) descrisă în *Orientările CHMP privind cerințele de documentație clinică pentru produsele inhalate pe cale orală (PIO)*.¹ Deși a remarcat că solicitantul a prezentat justificări pentru utilizarea PBE și că această

¹ Orientări privind cerințele de documentație clinică pentru produsele inhalate pe cale orală (PIO), incluzând cerințele privind demonstrarea echivalenței terapeutice dintre două produse inhalate destinate utilizării în

utilizare era specificată în prealabil acolo unde a fost aplicată, CHMP a considerat că utilizarea metodei PBE în studiile de bioechivalență nu este de dorit, deoarece poate conduce la acceptarea unor niveluri mai ridicate de variabilitate între produsele medicamentoase. Totuși, în această situație specifică, CHMP a considerat că adecvarea metodelor statistice aplicate are o importanță secundară în comparație cu evaluarea datelor *in vitro* disponibile, confirmate de datele *in vivo* disponibile, care au fost considerate suficiente pentru a permite formularea unei concluzii.

După evaluarea în totalitate a datelor disponibile, CHMP a concluzionat că dovezile privind o distribuție comparabilă a particulelor în funcție de mărime, precum și locul și tiparul de depunere între produsele propuse și de referință indică o solubilitate comparabilă, care este, la rândul său, un indicator al unui profil de siguranță și eficacitate comparabil. Acest lucru a fost confirmat, de asemenea, de datele clinice obținute cu pompa de pulverizare Dispozitivul 1. În concluzie, având în vedere volumul total de dovezi disponibile, CHMP a considerat că s-a demonstrat în mod adecvat faptul că potențialele diferențe dintre produsul propus, prevăzut fie cu pompa Dispozitivul 1, fie cu pompa Dispozitivul 2 și produsul de referință nu afectează siguranța și eficacitatea produselor propuse și că profilul risc/beneficiu al produselor propuse este, așadar, pozitiv.

Motive pentru avizul favorabil

Întrucât

- CHMP a evaluat în totalitate datele prezentate de solicitant,
- CHMP a considerat că rezultate comparațiilor *in vitro* desfășurate confirmă că distribuția particulelor în funcție de mărime, precum și locurile și tiparele de depunere a suspensiei la nivelul nasului între produsele propuse și produsul de referință sunt comparabile,
- CHMP a considerat că distribuția particulelor în funcție de mărime, precum și locul și tiparul de depunere sunt indicatori adecvați ai solubilității și, prin urmare, a concluzionat că produsele propuse și de referință au proprietăți de soluție comparabile,
- CHMP a considerat, așadar, că s-a demonstrat în mod adecvat faptul că potențialele diferențe dintre produsul propus, prevăzut fie cu pompa Dispozitivul 1, fie cu pompa Dispozitivul 2 și produsul de referință nu afectează siguranța și eficacitatea produselor propuse, pe baza dovezilor *in vitro* disponibile, confirmate, de asemenea, de datele clinice obținute din utilizarea produsului propus prevăzut cu pompa de pulverizare Dispozitivul 1,
- CHMP a considerat că profilul risc/beneficiu al produselor propuse este pozitiv,

CHMP a recomandat acordarea autorizațiilor de punere pe piață pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul rămân în conformitate cu versiunile finale obținute în timpul procedurii Grupului de coordonare, după cum se menționează în Anexa III pentru Mometasone Furoate Sandoz și denumirile asociate (vezi Anexa I).