

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Le demandeur, Sun Pharmaceuticals, a introduit une demande conformément à l'article 10, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, au titre de la procédure décentralisée pour Budesonide SUN 250 microgrammes/2 ml, suspension par nébuliseur, Budesonide SUN 500 microgrammes/2 ml, suspension par nébuliseur, Budesonide SUN 1000 microgrammes/2 ml, suspension par nébuliseur, et dénominations associées (NL/H/4194/001-003/DC). Le médicament de référence pour cette demande est Pulmicort Respules (250 microgrammes/2 ml, 500 microgrammes/2 ml, 1000 microgrammes/2 ml) enregistré par AstraZeneca. La suspension par nébuliseur de budésonide, qui est un glucocorticostéroïde ayant une forte action anti-inflammatoire locale, est un médicament par inhalation comprenant une suspension par nébuliseur dans laquelle se trouve la substance active sous une forme insoluble.

Le demandeur revendique les indications suivantes:

- les adultes et les enfants, en particulier les enfants âgés de 4 ans et plus, souffrant d'asthme bronchique, qui doivent être traités par des corticostéroïdes et pour lesquels les autres formes posologiques locales sont insatisfaisantes ou inappropriées
- les enfants âgés de 6 mois à 4 ans qui souffrent de toux et/ou de respiration sifflante de façon récurrente ou persistante et chez lesquels un diagnostic d'asthme est suspecté.
- faux croup très grave (Laryngitis subglottica) pour lequel l'hospitalisation est nécessaire.

La procédure de saisine a été motivée par des désaccords concernant les données *in vitro* considérées comme essentielles pour l'évaluation de l'équivalence du produit de référence et du produit de test pour cette demande.

Le point 4.3 de la directive du CHMP relative aux exigences en matière de documentation clinique pour les produits inhalés par voie orale (OIP) (CPMP/EWP/4151/00 Rév.1), ci-après dénommée «Directive d'équivalence OIP», prévoit que: «En ce qui concerne les suspensions pour nébulisation, l'équivalence thérapeutique doit être démontrée par des études *in vivo*, à moins de justifier l'utilisation d'autres types d'études pour démontrer l'équivalence». Le point 5.2 prévoit que «Pour les demandes abrégées, l'équivalence thérapeutique avec un médicament de référence doit être justifiée. Dans certains cas, l'utilisation de données comparatives *in vitro*, obtenues à l'aide d'une méthode reconnue (par exemple, un impacteur ou un épurateur à plusieurs degrés), peut être considérée comme acceptable si (en comparaison avec le produit de référence) le produit répond à tous les critères suivants».

Les critères permettant de démontrer l'équivalence sont: la substance active, la forme pharmaceutique identique, la substance active à l'état solide, les différences qualitatives et/ou quantitatives dans les excipients ne doivent pas influencer la performance du produit et ne doivent pas modifier son profil d'innocuité, la dose cible administrée doit être similaire (à +/- 15 % près) et les comparaisons de la distribution de la taille des particules aérodynamiques (APSD) du rapport test/référence (T/R) doivent être à +/- 15 % (IC 90 %), avec au moins 4 groupes d'étapes. La justification doit se fonder sur les zones des poumons où les dépôts sont attendus.

Sur la base de la directive d'équivalence OIP, le demandeur n'a pas mené d'études cliniques pour appuyer sa demande mais il a fourni à la place les résultats de tests *in-vitro*

Toutes les exigences de la directive ont été respectées, à l'exception de celle relative à la performance aérodynamique du test par rapport au produit de référence réalisé à l'aide d'un impacteur gradué ou d'un ensemble justifié de graduations. Tous les dosages ont été testés et des différences ont été observées concernant certains degrés regroupés de la comparaison APSD, car les intervalles de

confiance à 90 % du rapport T/R se situaient en dehors du niveau de variation maximum autorisé prédéfini de +/- 15 % (85, 117,65).

Pour justifier la différence observée, le demandeur a fourni une caractérisation approfondie du produit de test et du produit de référence. Tous les tests *in-vitro* réalisés avec le produit de test et le produit de référence comme la suspension pour nébulisation avant la nébulisation ont démontré que les suspensions pour nébulisation ont des caractéristiques chimiques et physiques équivalentes, notamment les mêmes paramètres critiques de qualité (CQA), ce qui pourrait avoir un impact sur la dissolution et l'absorption de la substance active dans les poumons (y compris la densité, la viscosité, la tension superficielle, la resuspension, la vitesse de sédimentation, le pH, l'osmolalité et la distribution de la taille des particules [PSD] en suspension).

Deux États membres concernés (CMS), à savoir le Royaume-Uni et l'Italie, ont estimé que l'équivalence thérapeutique des produits n'a pas été démontrée pour les raisons suivantes:

- En ce qui concerne la PSD dans la suspension pour nébulisation avant nébulisation, il a été considéré que les données et les informations fournies au sujet de la méthode utilisée (Morphology G31D) n'étaient pas suffisantes pour démontrer l'équivalence du produit de test et du produit de référence.
- La comparaison APSD entre le test et la référence, qui est considérée comme un CQA, se situait en dehors du niveau de variation maximum autorisé prédéfini de 85,00 à 117,65, ce qui fait que les critères de la directive d'équivalence OIP ne sont pas remplis et donc que l'équivalence n'a pas été démontrée.
- Il a également été considéré que les justifications fournies pour les différences observées dans les résultats de l'APSD ne sont pas acceptables et que les arguments et les données fournis peuvent susciter des interrogations supplémentaires quant à la qualité du produit de test.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP

Budesonide Sun est un médicament destiné à être administré dans les poumons et comprenant une suspension par nébuliseur dans laquelle se trouve la substance active sous une forme insoluble.

Au vu des données soumises, le CHMP a estimé qu'il était suffisamment démontré que les suspensions de produits de test et de produit de référence pour nébulisation présentaient des caractéristiques chimiques et physiques similaires, notamment la même composition qualitative et quantitative, la même forme polymorphe de la substance active et les mêmes CQA, ce qui pourrait avoir un impact sur la dissolution et l'absorption de la substance active dans les poumons, y compris la densité, la viscosité, la tension superficielle, la resuspension, la vitesse de sédimentation, le pH, l'osmolalité, la distribution de la taille des particules de la suspension avant la nébulisation, avec et sans agglomérats et la forme des particules.

Le CHMP était d'avis que l'équivalence entre le produit de test et le produit de référence en termes de PSD avait été démontrée, puisque le demandeur avait démontré la pertinence du Morphology G3SE-ID de Malvern, que la préparation de l'échantillon avait été clairement décrite et que la méthode avait été correctement validée.

Cependant, certains résultats de l'évaluation comparative en termes d'APSD, à savoir le CQA qui, plus que tout autre paramètre, permet de prévoir les performances aérodynamiques d'un produit, et qui a été mesuré par une méthode de mesure d'impact validée, n'ont pas permis de confirmer l'équivalence entre le produit de test et le produit de référence. La limite inférieure de l'IC de 90 % du rapport T/R moyen a été observée en dehors du niveau de variation acceptable de +/- 15 % (85-117,65) pour certains degrés regroupés et est inférieure à 1 pour presque tous les degrés regroupés. Comme les défaillances se situent uniquement dans la limite inférieure de l'IC, un écart systématique peut être

identifié, ce qui conduit à diminuer la fraction de substance active disponible lors de la nébulisation du produit de test.

On peut observer que la quantité de substance active retenue dans les ampoules est plus importante pour le produit de test que pour le produit de référence, et, par conséquent, on estime que la quantité retenue sur la surface des ampoules après que le contenu a été versé (du flacon au nébuliseur), peut avoir un impact sur la quantité de substance active nébulisée. Le demandeur a soutenu que les différences observées dans l'APSD peuvent être attribuées au fait que la dose administrée des échantillons de test est inférieure à la dose administrée des échantillons du produit de référence. Cependant, cela ne peut pas être confirmé car les preuves à l'appui de cette hypothèse n'ont pas été présentées.

Le Quality Working Party (QWP) (groupe de travail qualité) a été consulté dans le cadre de cette procédure. Le QWP a conclu qu'une APSD par impacteur en cascade est une méthode appropriée pour démontrer la comparabilité de la suspension aérosolisée. Bien qu'il ait été reconnu que la méthode peut être trop discriminatoire et pourrait mettre en évidence des différences qui ne sont pas toujours pertinentes sur le plan clinique, le QWP a également souligné que la question du taux d'erreur accru aurait dû être résolue *a priori* (par exemple en augmentant la puissance des hypothèses) et qu'aucun écart systématique sur la substance active, le dosage du produit ou le groupe de taille des particules ne devrait être acceptable. En ce qui concerne les différences observées dans l'APSD, l'impact de deux facteurs potentiels (à savoir la variabilité de la méthode et la suspension résiduelle dans le flacon) pouvant être responsables de l'écart observé, n'ont pas été entièrement étudiés et examinés par le demandeur. Cette position a été soutenue par le CHMP.

Le demandeur a proposé de remplir à ras bord la suspension par nébuliseur contenue dans l'ampoule du produit de test afin de corriger les problèmes soulevés en ce qui concerne la qualité. Cependant, le remplissage à ras bord doit être clairement justifié pendant le développement pharmaceutique et ne peut pas être un moyen d'atténuer *a posteriori* un problème de qualité, ainsi cette approche n'est pas jugée acceptable par le CHMP dans le cadre de la présente procédure de saisine. Par ailleurs, en l'absence de données probantes générées avec le produit contenant le remplissage à ras bord, il n'est pas possible de conclure que la réalisation d'un tel remplissage aurait effectivement pour résultat une distribution de doses similaires à partir des ampoules et, par conséquent, aucune tendance structurelle du rapport T/R de l'APSD < 1.

Globalement, le CHMP a estimé que l'équivalence thérapeutique entre le produit de référence et le produit de test n'avait pas été démontrée. Il n'a notamment pas été prouvé que les performances aérodynamiques du Budesonide Sun étaient équivalentes à celles du médicament de référence, et il n'est donc pas exclu que cela n'entraîne aucune différence cliniquement pertinente. Le CHMP a donc conclu que le rapport bénéfice/risque du Budesonide SUN n'est pas favorable.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP après réexamen

Ayant reçu un avis négatif après la finalisation de la procédure de saisine du CHMP en vertu de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE, le demandeur a demandé un réexamen fondé sur les motifs suivants:

Premièrement, la justification des différences observées dans l'évaluation de l'APSD basée sur le contenu net supérieur du produit de référence et la justification qui en résulte pour ajuster le volume de remplissage; deuxièmement, les justifications fournies relatives aux différences observées dans les résultats de l'APSD sont bien étayées par les études d'orientation de la dose délivrée; troisièmement, l'acceptabilité de la dose moyenne et de la dose maximale fondée sur la proportionnalité par rapport à la dose minimale, pour laquelle un comportement comparatif acceptable de l'APSD au regard du produit de référence a été démontré; quatrièmement, l'adéquation de la détermination de la DSP

similaire dans la suspension pour nébulisation avant et après la nébulisation en appliquant la méthode Morphology G31D comme substitut de l'évaluation de l'APSD selon la méthode d'impaction.

Pour le premier motif, le CHMP a estimé qu'il n'était pas suffisamment démontré que les différences observées dans l'APSD étaient attribuées au contenu net supérieur du produit de référence et que, par conséquent, l'ajustement du poids de remplissage n'était pas justifié. En outre, le CHMP a confirmé sa position initiale selon laquelle le remplissage à ras bord devait être clairement justifié pendant le développement pharmaceutique et ne pouvait pas être un moyen d'atténuer *a posteriori* un problème de qualité.

En ce qui concerne l'étude sur l'orientation du stockage, le CHMP a estimé que les données fournies ne permettaient pas de justifier le fait qu'un remplissage net supérieur du produit de référence explique les différences observées dans l'évaluation de l'APSD.

S'agissant du troisième motif de réexamen, le CHMP a noté que les résultats de l'APSD pour le dosage le plus faible (0,25 mg/2 ml) se conformaient pleinement à toutes les exigences définies dans la directive d'équivalence OIP, mais il a conclu que, mis à part la proportionnalité des trois dosages, un comportement APSD comparable devait être démontré entre les dosages individuels des produits de référence et des produits de test.

Enfin, pour le quatrième motif, le CHMP a relevé que les résultats de la PSD concernant la suspension dans les ampoules pouvaient être considérés comme similaires, mais il n'a pas accepté le fait que les résultats de la PSD après nébulisation obtenus grâce à l'outil Morphology G3SE-ID de Malvern puissent remplacer l'évaluation de l'APSD par la méthode de l'impacteur et que, par conséquent, l'évaluation de la PSD après nébulisation par l'outil Morphology G3SE-ID de Malvern ne pouvait pas être considérée comme un substitut de l'évaluation de l'APSD par la méthode de l'impacteur.

En conclusion, les raisons expliquant les différences observées dans l'APSD restent incertaines et, sur le plan qualitatif, toutes les exigences *requises par* la directive d'équivalence OIP n'ont pas été remplies. Dans le cadre de cette procédure de réexamen, le demandeur n'a fourni aucune nouvelle argumentation ou explication pour justifier les différences constatées. En l'absence de démonstration de l'équivalence thérapeutique tenant compte de toutes les exigences de la directive d'équivalence OIP, le CHMP confirme sa conclusion initiale selon laquelle le rapport bénéfice/risque du médicament Budesonide SUN n'est pas favorable.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE;
- Le comité a examiné toutes les données présentées par le demandeur en rapport avec les objections soulevées quant au risque potentiel grave pour la santé publique, en particulier les données fournies à l'appui de la démonstration de la similarité entre les propriétés physico-chimiques et le profil de qualité du médicament de référence et ceux du médicament de test ;
- le comité a noté que les résultats de la comparaison de la distribution de la taille des particules aérodynamiques (APSD), qui est un paramètre critique de qualité pour la performance aérodynamique des particules, se situaient en dehors du niveau de variation maximum autorisé prédéfini de +/- 15 % concernant certains degrés regroupés, et que les résultats de l'APSD ne répondaient donc pas aux exigences de la directive d'équivalence OIP (CPMP/EWP/4151/00 Rev.1.), si bien que le comité a estimé que l'équivalence de la performance aérodynamique de Budesonide Sun avec celle du médicament de référence n'avait pas été prouvée;

- le comité a examiné les réponses présentées par le Quality Working Party (groupe de travail qualité) ;
- le comité a tenu compte des motifs de réexamen soumis par le demandeur et de l'évaluation ultérieure réalisée par les (co-)rapporteurs.
- Prises dans leur ensemble, le comité a estimé que les données disponibles n'étaient pas suffisantes pour démontrer l'équivalence entre le produit de référence et le produit de test et que des différences cliniquement pertinentes ne pouvaient pas être exclues.

En conséquence, le comité estime que le rapport bénéfice/risque de Budesonide SUN et des dénominations associées n'est pas favorable.

Par conséquent, le comité recommande le refus de la demande d'autorisation de mise sur le marché de Budesonide SUN et des dénominations associées dans l'État membre de référence et les États membres concernés.