

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LE DOSAGE DU
MÉDICAMENT, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LES DEMANDEURS DANS LES ÉTATS
MEMBRES**

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u> <u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (Concentration)</u>
Belgique		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Allemagne	Salbutamol Sandoz 100µg Aérosol, suspensie	100 µg/dose	Suspension pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée	
Danemark		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Allemagne	Salbutamol Sandoz	100 µg/dose	Suspension pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée	
Estonie		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Allemagne	Salbutamol Sandoz 100 mikrogrammi/annus es	100 µg/dose	Suspension pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée	
Finlande		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Allemagne	Salbutamol Sandoz	100 µg/dose	Suspension pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée	
Allemagne		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Allemagne	Salbutamol Sandoz 100 mikrogramm Dosieraerosol Druckgasinhalation, Suspension	100 µg/dose	Suspension pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée	
Grèce		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Allemagne	Salbutamol/Sandoz	100 µg/dose	Suspension pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée	
Hongrie		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Allemagne	Salbutamol Sandoz 100 µg túlnyomásos inhalációs szuszpenzió	100 µg/dose	Suspension pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée	
Italie		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen	Salbutamolo Sandoz 100 mcg sospensione	100 µg/dose	Suspension pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée	

		Allemagne	pressurizzata per				
Lettonie		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Allemagne	Salbutamol Sandoz 100 microgrami/aerosols inhalacijam, suspensija	100 µg/dose	Suspension pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée	
Lituanie		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Allemagne	Solbutamol Sandoz 100 mikrogramu dozeje suslegta inhaliacine suspensija	100 µg/dose	Suspension pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée	
Pays-Bas		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Allemagne	Salbutamol Sandoz aërosol 100 µg/dosis, aërosol, suspensie 100 microgram per dosis	100 µg/dose	Suspension pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée	
Norvège		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Allemagne	Salbutamol Sandoz	100 µg/dose	Suspension pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée	
Pologne		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Allemagne	SalbuLEK	100 µg/dose	Suspension pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée	
Portugal		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Allemagne	Salbutamol Sandoz	100 µg/dose	Suspension pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée	
Slovénie		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Allemagne	Salbutamol Lek 100 mikrogramov inhalacijska suspenzija pod tlakom	100 µg/dose	Suspension pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée	

Espagne		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Allemagne	Salbutamol Sandoz 100 mcg/dosis suspensión para inhalación en envase a presión EFG	100 µg/dose	Suspension pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée	
Suède		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Allemagne	Sabumalin	100 µg/dose	Suspension pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée	
Royaume-Uni		HEXAL AG, Industriestr. 25, 83607 Holzkirchen Allemagne	Salbutamol 100 microgram per actuation pressurised inhalation, suspension	100 µg/dose	Suspension pour inhalation en flacon pressurisé	Voie inhalée	

ANNEXE II
CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RESUME GENERAL DE L'EVALUATION SCIENTIFIQUE DE SABUMALIN ET DENOMINATIONS ASSOCIEES (VOIR ANNEXE I)

Sabumalin est un inhalateur-doseur d'aérosol contenant une suspension de sulfate de salbutamol 100 µg/pulvérisation, utilisant l'hydrofluoroalcane (HFA) 134a comme gaz propulseur. Les demandes d'autorisations de mise sur le marché ont été soumises en tant que demandes dites hybrides conformément à l'article 10, point 3 de la directive 2001/83CE et le produit de référence de l'UE est Sultanol Dosier-Aerosol 100 µg/dose, Druckgasinhalation, suspension, (GlaxoSmithKline). Le produit de référence en SE est Ventoline Evohaler, 0.1 mg/dose (GlaxoSmithKline AB). L'indication revendiquée est «Traitement symptomatique de la bronchoconstriction due à l'asthme bronchique, la bronchite chronique, la bronchopneumopathie obstructive chronique (BPOC) et l'emphysème. Prophylaxie de l'asthme induit par l'effort et les allergènes.» Le demandeur a présenté une documentation de l'efficacité pharmaceutique et clinique, ainsi que de la sécurité, mais un certain nombre d'États membres ont estimé que le produit ne pouvait être approuvé sur la base des seules données *in vitro* présentées. Des objections majeures ont été soulevées et comme les principales questions relatives à la qualité (équivalence *in vitro* au produit de référence) et l'insuffisance d'études cliniques n'ont pu être résolues, la procédure a été soumise au comité des médicaments à usage humain (CHMP) par plusieurs États membres concernés ayant émis des objections.

Évaluation critique

Le CHMP a adopté une liste de questions résumant un certain nombre de questions non résolues, que le demandeur doit traiter et étayer par des preuves. Suite à l'évaluation de la réponse du demandeur à la liste de questions du CHMP, ce dernier a considéré que les réponses présentées n'apportaient pas la preuve que le produit du demandeur était comparable au produit de référence. Les données fournies sur la distribution en taille des particules ne permettaient pas de prédire les schémas de dépôt pulmonaire modifiant l'efficacité et la sécurité cliniques et la distribution en taille des particules aérodynamiques différait largement entre les deux produits. Le CHMP a conclu que le produit faisant l'objet de la demande ne présentait pas suffisamment de similitudes avec le produit de référence pour établir une équivalence thérapeutique en ce qui concerne l'efficacité et la sécurité et il a par conséquent adopté une liste de sept questions en suspens que le demandeur doit traiter.

Question 1 - Le demandeur doit présenter le protocole des comparaisons in vitro des distributions en taille des particules en conditions sèches, en conditions humides et avec chambre d'inhalation, toutes les informations pertinentes ayant été préspecifiées: par exemple objectif, taille de l'échantillon nécessaire pour démontrer l'équivalence dans les pools d'étages prédéfinis à l'intérieur d'un intervalle d'acceptation préspecifié, lots préspecifiés et méthodes statistiques préspecifiées. De même, le rapport final des trois comparaisons doit être présenté en indiquant les dates des études, les données brutes et les résultats des études avec le certificat d'assurance qualité correspondant.

Le demandeur a déclaré qu'aucun protocole n'avait été établi avant la comparaison *in vitro*, mais que des documents générés en interne avec des critères préspecifiés ont été utilisés et que des lots du produit à tester ont fait l'objet d'essais de délivrance et de stabilité conformément à des protocoles du service de contrôle de la qualité. Le demandeur a fourni des protocoles spécifiques à une seule question pour le produit à tester et le produit générique, montrant que la méthode de démonstration de l'équivalence *in vitro* a suivi une conception planifiée et judicieuse. De plus, le demandeur a présenté un protocole final consolidé consistant en un regroupement de tous les protocoles individuels combinés rétrospectivement, ainsi qu'un rapport également combiné rétrospectivement de tous les rapports d'études correspondants, incluant les données brutes et les résultats des études.

Le CHMP a pris en compte la réponse du demandeur, mais a considéré que les données n'avaient pas été analysées conformément aux exigences méthodologiques applicables à la comparaison clinique. Le

nouveau protocole formel de l'analyse rétrospective réalisée et le nouveau rapport final sur les données *in vitro* ont indiqué que l'intervalle de confiance à 90 % restait extérieur à l'intervalle d'acceptation de 15 % ou 20 %, pour l'étage 0, l'étage 1 et l'étage 2, et à l'intérieur de l'intervalle d'acceptation de 20 % mais extérieur à celui de 15 % pour l'intervalle de confiance à 90 % de l'étage 3. Le CHMP a contesté le fait que cette quantité de médicament est trop faible pour être pertinente et de plus n'a pas pu soutenir l'affirmation du demandeur que l'étage 1 ne concerne que la sécurité. La méthode de regroupement utilisée et l'adjonction de la chambre d'inhalation sont susceptibles de masquer des différences de qualité entre les deux produits. Par conséquent, le CHMP a estimé que des données *in vivo* étaient nécessaires pour confirmer l'équivalence thérapeutique.

Question 2 - La justification du demandeur du regroupement choisi des étages n'est pas acceptable. Le demandeur doit justifier:

- a. La raison pour laquelle la comparaison de tous les étages individuels n'est pas plus discriminante pour détecter des différences entre des formulations qui peuvent avoir une importance clinique.*
- b. Pourquoi les particules de 6 μ ou d'une taille allant jusqu'à 8 μ , qui se déposent à l'étage 1, ne sont prises en compte que pour ce qui concerne la sécurité.*
- c. Le demandeur doit discuter la raison pour laquelle les intervalles de taille des particules qui se déposent dans les grandes voies aériennes intrathoraciques de conduction sont regroupées au lieu d'être étudiées avec la plus grande exactitude et précision possibles en un grand nombre de catégories (étages) possibles.*

Le demandeur a présenté des données *in vitro* pour démontrer l'équivalence *in vitro* entre le produit testé et le produit de référence, ainsi que des justifications pour le regroupement des données, y compris un second regroupement utilisant les pools d'étages suivants: gorge séparément (dépôt dans l'oropharynx et donc dose avalée), pool 1: étages 0, 1 et 2 (grandes particules non respirables déposées dans les voies respiratoires supérieures, qui peuvent être ignorées du point de vue de l'importance clinique), pool 2: étages 3, 4 et 5 (dose de particules fines (DPF) entre 1,1 et 4,5 μ , déposées dans les bronches et prédictives de l'efficacité bronchodilatatrice *in vivo* et de la C_{max} (biodisponibilité pulmonaire précoce)) et pool 3: étages 6, 7 et filtre (reflète les particules ultrafines déposées dans les alvéoles). Les particules > 4,5 μ sont avalées et contribuent en quantité négligeable à la biodisponibilité systémique précoce (en tant que C_{max}) et au niveau maximum des événements indésirables dus au salbutamol inhalé. Le demandeur a affirmé que les données *in vitro* présentées peuvent être prédictives de la bioéquivalence pharmacocinétique pour la C_{max} et pour les réponses maximales dans les voies aériennes et les réponses systémiques médiées par les bêta-2 adrénocepteurs, qui sont principalement déterminées par la biodisponibilité pulmonaire.

a) Le demandeur a cité le projet de lignes directrices de l'EMA pour les produits inhalés par voie orale (PIO), qui permet de regrouper différents étages de l'impacteur en cascade Andersen. La taille des particules est considérée comme étant l'une des caractéristiques les plus importantes influant sur le dépôt dans les voies respiratoires et peut être déterminée par des mesures à l'aide de l'impacteur en cascade, même si la comparaison *in vitro* doit être réalisée pour chaque étage de l'impacteur ou pour chaque regroupement justifié de plusieurs étages importants pour l'efficacité et la sécurité. La raison du regroupement de différents étages est qu'il va apporter un pouvoir discriminant en termes de dépôt pulmonaire et la mesure de la taille des particules à l'aide d'un instrument comme un impacteur est un moyen d'obtenir des informations sur la taille des particules d'un médicament utilisé en atomiseur et sur la distribution en taille des particules. La quantité de salbutamol se déposant dans les poumons ou dans certaines régions des poumons a une importance clinique et par conséquent chaque étage individuel de l'impacteur représente une certaine taille de particules ou une fourchette de tailles qui est en corrélation avec le site de dépôt. Cependant, pour certaines substances, l'efficacité et la sécurité cliniques ne sont pas représentées par un étage spécifique, mais par une fourchette d'étages et la comparaison des étages individuels ne permet donc pas de détecter des différences entre des formulations, qui peuvent avoir une importance clinique.

b) Le demandeur a en effet considéré que c'est la quantité de particules respirables $< 4,7 \mu$ qui va finalement déterminer l'efficacité bronchodilatatrice, en particulier pour les étages 3/4/5 (c'est-à-dire des tailles de particules de 1,1 à $4,7 \mu$), qui correspondent au dépôt bronchique au niveau duquel sont localisés les bêta-2 adrénocéphes des muscles lisses des voies aériennes. Les quantités de salbutamol projetées au niveau des étages gorge/0/1/2 ne sont pas respirables (c'est-à-dire $> 4,7 \mu$) et correspondront à des particules plus grandes déposées sur l'oropharynx (étage gorge) et dans les voies aériennes supérieures (étages 0/1/2). Des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont montré que la fraction avalée des dépôts sur l'oropharynx contribue en quantité négligeable à la biodisponibilité systémique précoce et aux effets indésirables maximum du salbutamol inhalé et que l'oropharynx n'exerce qu'une absorption directe négligeable.

c) Le regroupement d'étages se justifie sur la base de la sécurité et de l'efficacité, compte tenu des particularités du salbutamol et de son site d'action. Selon le demandeur, une comparaison des résultats pour les différentes approches (étages individuels 3, 4 et 5 versus pool des étages 3/4/5) démontre que sauf pour ce qui concerne l'étage 3 (inférieur à la limite -15 %), les deux approches donnent des résultats comparables. La différence pour les quantités de l'étage 3 ne représente qu'une différence moyenne de 3,27 % (soit 38,17 μg) de la dose de particules fines regroupées pour les étages 3/4/5. Cette différence n'est pas susceptible d'avoir une importance clinique et les deux produits sont par conséquent considérés comme induisant une réponse bronchodilatatrice équivalente. Le demandeur a conclu que les données *in vitro* et l'importance clinique négligeable des différences détectées étaient étayées par l'étude *in vivo* présentée.

Le CHMP a pris note de la position du demandeur, mais a considéré que cela simplifie trop l'effet qu'exercent toutes les particules générées sur les systèmes respiratoire et digestif et qu'il est difficile de définir le rôle des étages individuels en termes de sécurité et d'efficacité; des effets tels que des différences dans les schémas respiratoires, la vitesse de pénétration de l'aérosol dans les voies aériennes et la forme du nuage doivent être pris en compte. De plus, le CHMP a contesté l'affirmation que les particules d'une taille supérieure à 6μ n'ont pas d'importance pour la démonstration de l'efficacité, car même des particules de cette taille peuvent pénétrer dans les voies aériennes périphériques. Les données *in vitro* obtenues sans chambre d'inhalation suggèrent une infériorité pour les étages 0, 1, 2 et 3 et une similitude pour les étages 4, 5, 6, 7 et l'étage filtre, ce qui laisse supposer une C_{max} similaire et une aire sous la courbe (ASC) supérieure ou une ASC similaire si la faible quantité des étages 0/1/2 est négligeable. L'étude de la bioéquivalence *in vivo* montre une supériorité équivalente mais statistiquement significative pour le produit testé concernant la C_{max} et un T_{max} plus court, ce qui indique que le produit testé génère un dépôt périphérique légèrement plus élevé. Par conséquent, la différence de la taille/forme du nuage ou le milieu humide qui existe dans l'arbre respiratoire peut avoir de l'importance. Les essais *in vitro* réalisés en milieu humide montrent une non-équivalence due à la supériorité dans les étages des particules les plus fines, qu'ils soient pris séparément ou après regroupement.

Question 3 - La justification du demandeur d'un élargissement de l'intervalle d'acceptation s'appuyant sur le projet de lignes directrices n'est pas acceptable. Le demandeur doit apporter des preuves, basées sur des études cliniques sensibles (portant de préférence sur l'activité relative ou AR), du fait qu'une différence de 20 % est dépourvue d'importance clinique.

Le demandeur a déclaré que pour les études pharmacocinétiques, l'équivalence est habituellement démontrée par application d'une limite de $\pm 20 \%$ pour l'intervalle de confiance à 90 %; il a par conséquent appliqué ces limites à la comparaison des DPF, en dépit des récentes orientations de l'EMA recommandant des limites de $\pm 15 \%$ pour l'équivalence *in vitro* et des limites de $\pm 20 \%$ pour l'équivalence pharmacocinétique *in vivo*. Le demandeur a estimé que l'élargissement des limites à $\pm 20 \%$ peut se justifier et a démontré que les résultats obtenus tombent dans la fourchette $\pm 15 \%$, sauf pour l'étage 3. Pour les étages représentant les particules ultrafines ($< 1,1 \mu$), l'équivalence a également été démontrée, sauf pour le dépôt dans l'étage filtre (en dehors de la limite +15 % mais à l'intérieur de celle de +20 %). Dans l'absolu, les valeurs en dehors de la limite $\pm 20 \%$ représentent une différence moyenne négligeable, qui n'a pas d'importance clinique dans le contexte d'une

augmentation globale potentielle de l'exposition systémique. Se fondant sur le projet de lignes directrices pour les PIO, le demandeur a lancé deux études pharmacocinétiques, toutes deux avec une administration d'une dose unique de 800 µg de salbutamol chez des volontaires sains: études 2007-59-DOS-5 (étude de la sécurité systémique) et 2007-76-DOS-6 (étude du dépôt pulmonaire). Comme observé dans l'analyse intermédiaire, la variabilité intrapersonnelle pour l'étude du dépôt pulmonaire est environ deux fois plus élevée que celle observée dans l'étude de la sécurité systémique, ce qui démontre que la variabilité augmente lorsque seul le dépôt pulmonaire est évalué. Le demandeur a considéré que les résultats de l'étude 2007-59-DOS-5 démontrent la bioéquivalence en termes de vitesse et d'ampleur de l'absorption systémique totale du salbutamol inhalé. Sur la base du rapport d'expert présenté pour l'étude 2007-76-DOS-6, le demandeur a conclu que «les données *in vitro* présentées pour la dose de particules fines et des données *in vivo* pour la biodisponibilité pulmonaire sous forme de C_{max} montrent clairement l'existence d'une équivalence thérapeutique dans les limites de 20 %, tant pour les voies aériennes que pour les effets systémiques maximum médiés par les bêta-2 adrénocéphes. En outre, les données *in vitro* pour les dépôts de particules plus grandes, associées à la biodisponibilité systémique totale (poumons + intestin) en termes d'ASC apportent des éléments de preuve de l'équivalence systémique globale. Sur la base de ces données, les deux formulations sont considérées comme présentant un rapport thérapeutique équivalent et comme étant cliniquement interchangeables».

Le CHMP a précisé que le projet de lignes directrices proposait une approche plus prudente pour l'intervalle d'acceptation appliqué, principalement en raison d'un manque d'expérience dans ce domaine et du fait que le regroupement peut masquer les différences entre les produits évalués, comme c'est le cas pour le produit concerné. Le CHMP était d'avis que l'étude de la bioéquivalence (2207-59-DOS-5) a démontré l'équivalence du profil de sécurité pour l'utilisation du produit sans chambre d'inhalation, ainsi que la similitude des valeurs de C_{max} et de T_{max} .

Question 4 - Les données brutes de la comparaison avec l'utilisation d'une chambre d'inhalation n'ont pas été présentées et ni les données brutes ni des résultats obtenus en conditions humides n'ont été fournis et discutés.

Le demandeur a présenté des données brutes obtenues en conditions humides démontrant clairement que les caractéristiques aérodynamiques des particules de sulfate de salbutamol ne changent pas en conditions humides. De plus, du fait que deux études cliniques ont été présentées pour démontrer l'équivalence *in vivo* et pour confirmer les données *in vitro*, les résultats *in vitro* obtenus en conditions humides ont moins d'importance. Le demandeur a également décidé de générer des données supplémentaires relatives à l'utilisation d'une chambre d'inhalation, afin d'obtenir des informations plus fiables sur la distribution en taille des particules lorsque les inhalateurs comparés sont munis de leurs chambres d'inhalation respectives. Les données montrent clairement que la chambre d'inhalation produit une déplétion importante des grandes particules dans la gorge et une augmentation de la dose de particules fines (particules < 5 µ), avec des intervalles de confiance pour les étages individuels de l'impacteur se situant à l'intérieur de la limite +/- 20 %, sauf pour l'étage 0. Le demandeur a estimé que les données globales démontrent que l'utilisation d'une chambre d'inhalation aboutit au même degré élevé d'équivalence *in vitro* que les essais des inhalateurs réalisés sans ce dispositif. Le CHMP a pris note de l'inclusion des données brutes exigées, mais a considéré que les résultats ne démontraient pas la similitude pour tous les étages et qu'il était de fait difficile de tirer une conclusion sur l'équivalence thérapeutique. Le CHMP a invité le demandeur à fournir les données d'une étude pharmacocinétique avec usage concomitant d'une chambre d'inhalation.

Question 5 - Le demandeur doit justifier la raison pour laquelle le produit est considéré comme équivalent quand la comparaison de la taille des particules lors de l'utilisation d'une chambre d'inhalation ne permet pas de démontrer l'équivalence dans le pool gorge + étage 0 + étage 1, regroupés au choix du demandeur avec un intervalle d'acceptation de 20 %, ni dans le pool des étages 2 + 3, regroupés au choix du demandeur avec un intervalle d'acceptation de 15 %, principalement parce que la taille de l'échantillon pour cette comparaison n'a pas été calculée correctement.

Suite à une demande complémentaire d'études cliniques avec chambre d'inhalation, le demandeur a décidé d'étendre l'étude précédemment soumise de l'équivalence *in vitro* avec utilisation d'une chambre d'inhalation en incluant 7 lots de produit générique et 10 lots de produit de référence (comparés à 2 et 3 auparavant). Les limites d'équivalence ont été fixées à 80 - 125 %. Pour les étages avec un faible dépôt de particules et un écart type relativement élevé, il est particulièrement difficile de parvenir à un intervalle de confiance situé dans les limites fixées. Une comparaison d'étages individuels a révélé que la plupart des valeurs se situent dans l'intervalle $\pm 15\%$ (sauf pour les étages 0, 1 et filtre) et après regroupement, toutes les valeurs se situaient dans l'intervalle $\pm 15\%$. Le rapport de la dose de particules fines était de 1,01 et l'intervalle de confiance correspondant était 0,97 – 1,04; les données démontraient donc clairement que l'effet attendu de la chambre d'inhalation est identique pour le produit testé et le produit de référence. Le demandeur a également inclus des résultats d'une étude pharmacocinétique comparative évaluant la sécurité systémique, qui démontrent l'équivalence, et il a estimé que l'équivalence des valeurs de C_{max} telles que déterminées par l'étude de la sécurité systémique étaye la prédiction d'une biodisponibilité pulmonaire équivalente et d'un dépôt pulmonaire équivalent. Le CHMP a pris en compte les données additionnelles, mais a maintenu son avis que la méthode du regroupement masquait les différences entre les produits testés et qu'en plus la chambre d'inhalation utilisée diminuait la quantité de particules plus grandes et augmentait celle des particules fines. Bien que le CHMP ait approuvé l'affirmation du demandeur que l'étude de la bioéquivalence pharmacocinétique démontrait l'équivalence dans le cas de la non utilisation de la chambre d'inhalation, il n'a pas soutenu la supposition que les données obtenues avec utilisation d'une chambre d'inhalation apporteraient la même preuve de l'équivalence et il a par conséquent considéré que l'étude pharmacocinétique avec chambre d'inhalation est obligatoire.

Question 6 - La première partie de la question 5 de la liste des questions, «Le demandeur doit discuter la stabilité de conservation du produit, à la lumière d'études démontrant que les positions retournées et horizontales du dispositif sont les plus stables» n'a pas reçu de réponse complète, car les discussions soumises ne concernaient que les positions verticales et horizontales, mais pas la position retournée. Le demandeur doit présenter cette discussion.

Concernant la stabilité de conservation, le demandeur a complété l'étude de réamorçage déjà soumise avec des données comparatives de conservation en position retournée et a trouvé que toutes les pulvérisations étudiées pour le produit générique correspondaient à la dose délivrée spécifiée pour une durée de conservation allant jusqu'à 7 jours. Le reflux indésirable de suspension dans la bombe ne se produit pas si les aérosols sont conservés en position retournée ou horizontale, mais peut se produire si l'inhalateur est conservé en position verticale. Les résultats présentés dans leur ensemble indiquent clairement la non infériorité du produit générique par rapport au produit de référence et le demandeur a estimé que les deux produits étaient totalement interchangeables. Pendant le développement du produit, le demandeur a optimisé l'applicateur, en modifiant la forme du dispositif pour permettre de conserver l'applicateur dans les deux positions requises identifiées. La fonctionnalité de l'applicateur n'est pas modifiée et le nuage d'aérosol et la distribution en taille des particules aérodynamiques restent par conséquent inchangés. Le CHMP a reconnu l'amélioration de la nouvelle conception du dispositif et a approuvé la réponse du demandeur; la question a été considérée comme étant résolue.

Question 7 - Afin de compléter l'étude comparative entre le produit testé et le produit de référence, il convient de réaliser une étude de réamorçage après conservation en position horizontale (0°C) (phase initiale de la durée de vie de la bombe d'aérosol et bombe partiellement vidée), pour confirmer la similitude de leur comportement.

Comme précisé précédemment, le demandeur a fourni des études initiales de réamorçage réalisées sur le produit à tester, qui ont été complétées par une étude de réamorçage réalisée avec le produit de référence et le CHMP a considéré que tandis que les données démontrent l'effet de la position de l'inhalateur-doseur sur la dose déposée, cet effet est observé tant pour le produit à tester que pour le produit de référence. Par conséquent, le CHMP a conclu que les produits doivent être considérés comme étant interchangeables.

Conclusion de l'évaluation de la réponse du demandeur à la liste des questions en suspens

En conclusion, le CHMP a estimé que les réponses du demandeur à la liste des questions en suspens ont permis au comité de conclure que le produit testé et le produit de référence sont similaires quand ils sont utilisés sans chambre d'inhalation, pour ce que concerne les aspects de sécurité. Cependant, l'équivalence entre le produit testé et le produit de référence n'a toujours pas été totalement démontrée, même si cela peut être résolu par la soumission d'une analyse des données de l'étude 2007-76-DOS-6 en cours; le CHMP a transmis deux questions en suspens que le demandeur doit discuter au cours d'une explication orale:

1. Le demandeur doit fournir une équivalence *in vivo* lorsque les produits sont utilisés avec et sans leur chambre d'inhalation.
2. Une comparaison entre le produit de référence et le produit testé en termes de dépôt pulmonaire doit être faite (étude 2007-76-DOS-6).

Le demandeur a répondu aux questions en suspens pendant une explication orale qui s'est déroulée lors de la réunion de novembre du CHMP. Le demandeur a pu présenter des résultats de l'étude du dépôt pulmonaire (étude 2007-76-DOS-6), qui ont été interprétés et ces nouvelles données *in vitro* (sans chambre d'inhalation, dans un milieu normal et humide et avec chambre d'inhalation dans un milieu normal) ont suggéré une distribution en taille des particules similaire pour le produit testé comparé au produit de référence. L'étude de la bioéquivalence pharmacocinétique a également confirmé que les deux produits possèdent le même profil de sécurité systémique, puisque la bioéquivalence des niveaux systémiques (ASC et C_{max}) a été démontrée. De plus, l'étude a montré indirectement que le dépôt pulmonaire est le même, avec une tendance à un dépôt pulmonaire plus profond, sur la base d'un rapport de C_{max} plus élevé et d'un T_{max} plus court. De l'avis du CHMP, cette légère différence n'est pas susceptible de présenter une importance clinique et une étude pharmacodynamique ne paraît pas nécessaire.

MOTIFS DE L'AVIS POSITIF

Le CHMP était d'avis que sur la base de la totalité des données soumises, y compris les résultats de l'étude du dépôt pulmonaire (étude 2007-76-DOS-6), une distribution similaire en taille des particules entre le produit testé et le produit de référence a pu être démontrée. Les données de bioéquivalence pharmacocinétique ont également confirmé que Sabumalin et le produit de référence possèdent le même profil de sécurité systémique, puisqu'une bioéquivalence des niveaux systémiques (ASC et C_{max}) a été démontrée, lorsque les produits sont utilisés avec ou sans chambre d'utilisation. En conclusion, aucun risque potentiel grave pour la santé publique ne peut plus être identifié et le CHMP a conclu que les produits sont bioéquivalents et que le rapport bénéfice-risque est positif.

Considérant que

- le CHMP a estimé qu'une distribution similaire en taille des particules entre le produit testé et le produit de référence avait été démontrée;
- le CHMP a considéré que Sabumalin et le produit de référence possèdent le même profil de sécurité systémique, comme le démontre la bioéquivalence des taux systémiques (ASC et C_{max});
- le CHMP a conclu que les produits sont bioéquivalents et que le rapport bénéfice-risque est positif,

le CHMP a recommandé l'octroi des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit valide, l'étiquetage et la notice sont les versions finales résultant de la procédure du groupe de coordination et figurant dans l'annexe III pour Sabumalin et les dénominations associées (voir annexe I).

ANNEXE III

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice valides correspondent aux versions finales obtenues au cours de la procédure du groupe de coordination.