

Evaluatie van de commentaren en van het antwoord van de aanvrager op de door de CTG gestelde vragen in het D60 rapport

Op 1 juli 2008 reageert de firma op het rapport Dag 60 dat ze op 20 juni had gekregen.

1. CTG: de CTG vraagt aan de firma een meer gedetailleerd rapport over de bioequivalentie gegevens voor Nebu-lprasal met inachtnaam van de wettelijke eisen voor een registratie van verneveloplossing.

Zoals in onze oorspronkelijk aanvraag vermeld, kunnen voor dit type geneesmiddel (lokaal effect ter hoogte van de longen) geen formele bioequivalentie-studies uitgevoerd worden.

Bioequivalentie wordt in de officiële richtlijnen omschreven als:

"Two medicinal products are bioequivalent if they are pharmaceutically equivalent or pharmaceutical alternatives and if their bioavailabilities after administration in the same molar dose are similar to such degree that their effects, with respect to both efficacy and safety, will be essentially the same. (1)

En waarbij bioavailability wordt beschreven als:

"Bioavailability is understood to be the extent and the rate at which a substance or its active moiety is delivered from a pharmaceutical form and becomes available in the general circulation." (1)

Op basis van deze algemeen erkende definities en het feit dat Nebu-lprasal 0,5 mg/2,5 mg verneveloplossing een lokale werking heeft ter hoogte van de longen, kunnen en moeten er geen bioequivalentiegegevens voorgelegd worden.

Voor producten die geïnhaliseerd worden zijn trouwens specifieke richtlijnen uitgevaardigd (2):

"Well known active substance

For abridged applications therapeutic equivalence to licensed products must be substantiated. The only use of comparative in vitro data for this purpose is considered acceptable if the product satisfies all of the following criteria:

- the product contains the same active substance
- the physical state of the active substance is the same (dissolved or suspended)
- the delivered dose is the same
- the pharmaceutical dosage form is the same
- the inhalation device is identical in all parts which influence performance
- the qualitative and/or quantitative differences in excipients are known to have no influence on the deposition characteristics (e.g. Delivered Dose, FPD, MMAD, GSD) and on the inhalation behaviour of the patient (This should be justified for each excipient taking into account its amount.)"

Nebu-lprasal 0,5 mg/2,5 mg verneveloplossing is, net zoals de referentiespecialiteit Combivent 1 mg/ml/0,2 mg/ml verneveloplossing, een eenvoudige oplossing van twee actieve bestanddelen in water waaraan NaCl en zoutzuur is toegevoegd en voldoet aldus aan de voorwaarden om enkel in vitro data aan te leveren.

In het kader van de registratieprocedure en na overleg met de autoriteiten werden wel in vitro vergelijkende studies uitgevoerd waarbij aan de hand van laser diffractie de distributie van de druppelgrootte werd bepaald van Nebu-lprasal 0,5 mg/2,5 mg verneveloplossing en Combivent 1 mg/ml/0,2 mg/ml verneveloplossing, gebruik makend van twee veelvuldig gebruikte systemen voor verneveling. Deze studies toonden aan dat de distributie van de druppelgrootte identiek was. Gezien beide producten eenzelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling hebben en gezien het om eenvoudige waterige oplossingen gaat, ondergaan patiënten gelijkaardige therapeutische voordelen bij toediening van eenzelfde dosis Nebu-lprasal 0,5 mg/2,5 mg verneveloplossing of Combivent 1 mg/ml/0,2 mg/ml verneveloplossing. Deze gegevens zijn voldoende om "essentiële similariteit" van beide producten te bepalen zonder de nood aan therapeutische klinische studies. De studies werden bijgevoegd bij de oorspronkelijke aanvraag.

2. De therapeutische meerwaarde op klinisch vlak is niet goed aangetoond

Met een identieke samenstelling aan Combivent 1 mg/ml/0,2 mg/ml verneveloplossing, wordt Nebu-lprasal 0,5 mg/2,5 mg verneveloplossing op reglementair vlak beschouwd als in wezen gelijkwaardig. Gezien het type registratie-aanvraag is de klinische documentatie beperkt gehouden en werd bij deze aanvraag ook enkel gerefereerd naar de documentatie gebruikt in het registratiedossier. De firma zal dan ook geen bijkomende klinische documentatie bezorgen, tenzij ook aan de therapeutische meerwaarde versus alternatieven van Combivent 1 mg/ml/0,2 mg/ml verneveloplossing wordt getwijfeld.

3. Indien er geen bewijs van bioequivalentie vereist was en aangetoond is, hoe kunnen de artsen de klinische doeltreffendheid van Nebu-lprasal ter vergelijking met Combivent volgen en is dat reeds in studies aangetoond?

Er zijn geen klinische studies beschikbaar die de klinische doeltreffendheid van Nebu-lprasal vergelijken met Combivent en deze zijn ook niet door de firma gepland. De klinische doeltreffendheid van Nebu-lprasal zal moeten blijken uit de klinische doeltreffendheid die de artsen observeren bij gebruik van het product.

Deze vraag lijkt ons enigszins onterecht want ze kan evengoed gesteld worden voor alle farmaceutische vormen waarvoor geen bioequivalentie-gegevens moeten ingediend worden (bvb parenterale oplossingen), waar de klinische doeltreffendheid in vergelijking met de originele specialiteit ook niet gevolgd wordt/werd en die evengoed geregistreerd en vergoed zijn.

Commentaar van de CTG

Ter info, hier onderaan volledige teksten van Committee on Medicinal Products for human use (18 oktober 2007).

GUIDELINE ON THE REQUIREMENTS FOR CLINICAL DOCUMENTATION FOR ORALLY INHALED PRODUCTS (OIP) INCLUDING THE REQUIREMENTS FOR DEMONSTRATION OF THERAPEUTIC EQUIVALENCE BETWEEN TWO INHALED PRODUCTS FOR USE IN THE TREATMENT OF ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD). EMEA Doc. Ref. CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1

...

4.2 PHARMACEUTICAL PROPERTIES AND THE NEED FOR A CLINICAL PROGRAMME

4.2.1 New active substance

Products containing a new active substance are required to undergo a full development programme regardless of the type of device from which the new active substance is inhaled.

4.2.2 Known active substance

For abridged applications therapeutic equivalence to a reference medicinal product must be substantiated. In some cases, the use of only comparative in vitro data, obtained with an accepted method (e.g. multistage impactor/impinger), may be considered acceptable if the product satisfies all of the following criteria (compared with the reference product):

- The product contains the same active substance (i.e. same salt, ester, etc.)
- The pharmaceutical dosage form is identical
- The active substance is in the solid state (powder, suspension): any differences in crystalline structure and/or polymorphic form should not influence the solubility • Any qualitative and/or quantitative differences in excipients should not influence the performance of the product (e.g. delivered dose uniformity etc.), aerosol particle behaviour (e.g. hygroscopic effect, plume dynamic and geometry) and/or the inhalation behaviour of the patient (e.g. particle size distribution affecting mouth/throat feel or "cold Freon" effect)
- Any qualitative and/or quantitative differences in excipients should not change the safety profile of the product
- The inhaled volume needed to get sufficient amount of active substance should be similar
- The instructions for use of the inhalation device are the same
- The inhalation device has the same resistance to airflow (within +/- 15%)
- The delivered dose is the same (within +/- 15% of labelled claim)

The complete individual stage particle size distribution profile should be provided. In case of flow rate dependency, the comparative in vitro data should be obtained with a range of flow rates. This range should be justified in relation to the intended patient population. The minimum (e.g. 10th percentile), median and maximum (e.g. 90th percentile) achievable flow rate should be investigated.

GUIDELINE ON THE PHARMACEUTICAL QUALITY OF INHALATION AND NASAL PRODUCTS

EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr

4.2.1.8 Particle / droplet size distribution (CTD 3.2.P.2.4)

To allow an assessment of the complete profile of the product used in in vivo (pivotal clinical and/or comparative) studies, individual stage particle size distribution data should be provided for the batches used in these studies, as well as data on batches representative of the commercial process.

Using a multistage impactor or impinger, the drug mass on each stage and the cumulative mass undersize a given stage should be determined rather than the percentage of emitted dose (or other derived parameter) as these can hide variations in delivered dose. A plot of cumulative percentage less than a stated cut-off diameter versus cut-off diameter should usually be provided. From this, the Mass Median Aerodynamic Diameter (MMAD) and Geometric Standard Deviation (GSD) may be determined, if appropriate (in the case of uni-modal log-normal distribution). Mass balance reconciliation should also be considered.

When a range of different strengths is proposed, proportionality in fine particle mass and other size ranges (e.g., mass deposited in the impactor throat) should be considered.

For solutions for nebulisation, droplet size distribution may be tested by other methods (e.g., laser diffraction).