

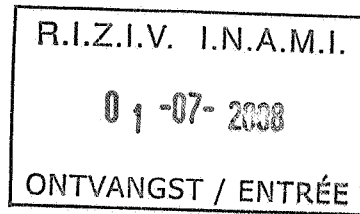
Teva Pharma Belgium n.v./s.a.
Laarstraat 16, B-2610 Wilrijk
Tel. +32 (0)3 820 73 73
Fax +32 (0)3 820 73 71
info@tevabelgium.be
www.tevabelgium.be

BTW/TVA: -BE-0451.951.110
Bank/Banque: ABN AMRO
Nr./no.: 721-5200690-26
IBAN: BE59 7215 2006 9026
SWIFT/BIC: ABNABEBR
RPR/RPM: Antwerpen/Anvers



065597

RIZIV
Secretariaat CTG
Tervurenlaan 211
B - 1150 BRUSSEL



Aangetekend met bericht van ontvangst

Wilrijk, 27 juni 2008

Ref: VP-080627-261

**Betref: Aanvraag tot opname op de lijst van vergoedbare farmaceutische specialiteiten van Nebu-lprasal 0,5 mg/2,5 mg verneveloplossing, 20 en 60 ampullen 2,5 ml
- Reactie op rapport dag 60**

Geachte,

In aansluiting op Uw schrijven (Uw ref. 155-2526.1-LV-65438 en 155-2526.2-LV-65439) van 19-06-2008 met het beoordelingsrapport dag 60, wil de firma als volgt reageren.

- 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 geïnhaled 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 "essential similarity" van beide producten te bepalen zonder de nood aan therapeutische klinische studies. De studies werden bijgevoegd bij de oorspronkelijke aanvraag.

- 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.

Teva Pharma Belgium n.v./s.a.
Laarstraat 16, B-2610 Wilrijk
Tel. +32 (0)3 820 73 73
Fax +32 (0)3 820 73 71
info@tevabelgium.be
www.tevabelgium.be

BTW/TVA: -BE-0451.951.110
Bank/Banque: ABN AMRO
Nr./no.: 721-5200690-26
IBAN: BE59 7215 2006 9026
SWIFT/BIC: ABNABEBR
RPR/RPM: Antwerpen/Anvers



- Indien er geen bewijs van bioequivalentie vereist was en aangereikt 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 (bv parenterale oplossingen), waar de klinische doeltreffendheid in vergelijking met de originele specialiteit ook niet gevolgd wordt/werd en die evengoed geregistreerd en vergoed zijn.

Wij wensen U goede ontvangst van deze informatie toe en verblijven,

Met de meeste hoogachting,

Virginie Peirs, Apr.
TEVA Pharma Belgium N.V.

Referenties:

- (1) EMEA – Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence
- (2) EMEA – Points to consider on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP)