



### ANNEXE III

## GUIDE DES ETUDES D'EQUIVALENCE THERAPEUTIQUE POUR LES MEDICAMENTS INHALES PAR VOIE ORALE

Direction de l'enregistrement des produits  
pharmaceutiques

Aout 2025

Issue date :16/08/2025

Effective date:15/09/2025

Version :01



## TABLE DES MATIERES :

### I. Introduction

### II. Considérations générales dans l'étude de l'équivalence thérapeutique

#### II.1. Etape 1: Comparaison in vitro

##### II.1.1. Critères de démonstration de l'ET in vitro

II.1.1. a) Le profil de l'APSD

II.1.1. b) Le contenu d'une actuation/dose unique comparative

II.1.1. c) L'uniformité de la dose délivrée et la masse des particules fines à travers la durée de vie du dispositif et doses du conteneur

##### II.1.2. Données in vitro supplémentaires pertinentes pour les études in vivo

II.1.2.1. Dépendance au débit des inhalateurs à poudre sèche

II.1.2.2. Etude d'équivalence thérapeutique en cas de plusieurs dosages d'un produit

II.1.2.3. Lots représentatifs

#### II.2. Etape 2 : Démonstration de l'ET par des études pharmacocinétiques:

II.2.1. Études pharmacocinétiques visant à déterminer l'équivalence en ce qui concerne l'innocuité (exposition systémique totale)

II.2.2. Études pharmacocinétiques visant à déterminer l'équivalence en ce qui concerne l'efficacité (dépôt pulmonaire)

II.2.2.1. Substances dont la contribution du tractus gastro-intestinal est négligeable

II.2.2.2. Substances ayant une contribution significative du tractus gastro-intestinal

##### II.2.3. Conception, conduite et évaluation des études pharmacocinétiques

II.2.3.1. Aspects généraux

II.2.3.2. Points spécifiques à prendre en considération pour les PIO

II.2.3.3. Paramètres pharmacocinétiques primaires à analyser et critères d'acceptation:

II.2.4. Corrélation in vitro in vivo (IVIVC)

#### II.3. Etape 3 : Etude pharmacodynamique et clinique

II.3.1. Développement clinique

II.3.1.1. Dépôt pulmonaire

II.3.1.2. Pharmacodynamie

### III. Considérations spécifiques de classe thérapeutique :

III.1. Bronchodilatateurs

III.2. Glucocorticostéroïdes inhalés

III.3. Produits combinés



- IV. Essais cliniques et changement de spécifications pharmaceutiques
- V. Maladie pulmonaire obstructive chronique
- VI. Sécurité des nouveaux excipients
- VII. Enfants et adolescents
- VIII. Considérations supplémentaires
  - VIII.1. Espaceurs
  - VIII.2. Produits pour nébulisation
  - VIII.3. Supra biodisponibilité
  - VIII.4. Produits combinés fixes
- IX. Études d'utilisabilité
- X. Documentation
- XI. Références
- XII. Liste des abréviations



## **I. Introduction:**

En général, des études de bioéquivalence (BE) ou d'équivalence thérapeutique in vivo (pharmacocinétique comparative, pharmacodynamique comparative, ou clinique comparative) doivent être fournies pour démontrer la sûreté et l'efficacité de chaque produit et chaque dosage du produit médicamenteux générique par rapport à un produit médicamenteux de référence correspondant.

Dans certains cas justifiés, et qui peuvent être liés à la forme pharmaceutique, à la formulation, aux propriétés physicochimiques comparatives, et à la qualité comparative du produit générique par rapport à un produit de référence ainsi qu'aux attributs du dispositif..., ces études d'équivalence thérapeutique in vivo peuvent être exonérées par des études d'équivalence in vitro.

Ce guide a pour but de fournir des orientations sur les exigences relatives à la démonstration de l'équivalence thérapeutique (ET) entre les médicaments inhalés par voie orale (PIO), y compris les produits à base de substances actives uniques et les produits combinés par rapport à un produit de référence contenant la ou les mêmes fractions actives pour une utilisation dans le traitement de l'asthme et de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) chez l'adulte et la prise en charge et le traitement de l'asthme chez l'enfant et l'adolescent. Il est considéré comme acceptable d'appliquer les mêmes limites d'âge que pour le produit de référence dans de nombreux cas.

Ce guide clarifie les exigences pour la démonstration de l'équivalence thérapeutique entre deux produits inhalés par voie orale dans le cadre des soumissions des dossiers d'enregistrement de nouveaux médicaments génériques en combinaison fixe, de variations, d'extensions d'une décision d'enregistrement (DE) ou pour le développement de formulations de produits inhalés par voie orale. De plus, dans le cas où il y a un besoin pour confirmer la similitude avec un produit pour lequel des données de la littérature sont disponibles.

Outre les performances cliniques en ce qui concerne l'efficacité et la sécurité du produit administré via le dispositif d'inhalation, la connaissance des performances in vitro, et en particulier de la distribution granulométrique du produit en fonction du débit d'air, est importante et aura une certaine influence sur le programme de développement clinique. Elle doit être toujours lue conjointement aux exigences relatives à la qualité pharmaceutique des produits administrés par inhalation recommandées par les différentes directives internationales en développement et au contrôle du produit fini.



## II.Considérations générales dans l'étude de l'équivalence thérapeutique :

L'équivalence thérapeutique (l'ET) signifie que le profil d'efficacité et de sécurité des produits testés et de référence est suffisamment comparable pour qu'une différence cliniquement pertinente entre les produits puisse être exclue de manière fiable.

La classe des médicaments inhalés par voie orale (PIO) comprend les poudres sèches pour inhalation (DPI), les inhalateurs à doses mesurées pressurisés (pMDI) ou non pressurisés (MDI) et les produits de nébulisation.

La plupart des produits pour inhalation sont conçus pour agir localement dans les poumons. Il est également difficile de trouver un biomarqueur cliniquement pertinent, sensible à la détection de différences potentielles après administration locale de médicaments. De plus, la majorité des produits pour inhalation s'appuient sur un dispositif ajoutant de la complexité à l'établissement de la bioéquivalence.

La démonstration de l'ET entre les deux produits inhalés par voie orale (PIO) destinés à être utilisés dans la prise en charge et le traitement de l'asthme est basée sur une approche par étapes (figure 1):

- Étape 1 : test d'équivalence thérapeutique in vitro;
- Étape 2 : comparaison du dépôt pulmonaire et de l'exposition systémique ;
- Étape 3 : étude pharmacodynamique clinique.

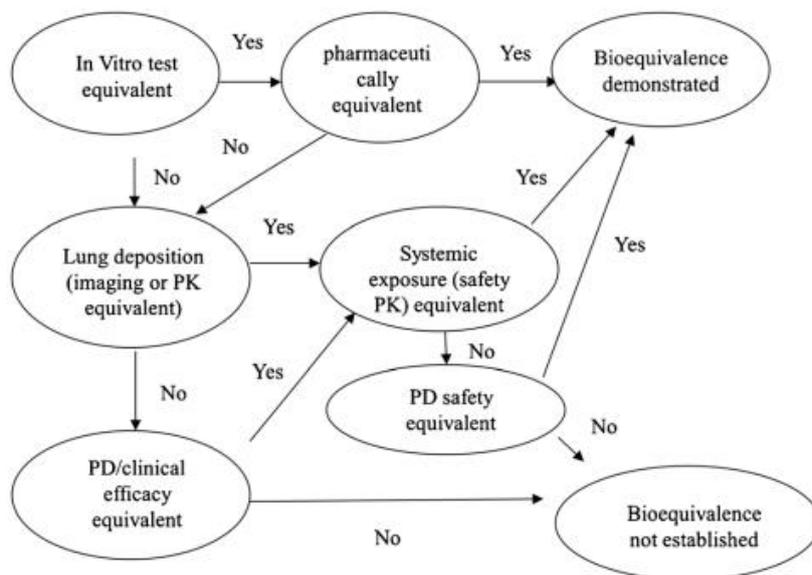


Figure1 : Diagramme illustrant l'approche par étapes (de l'EMA) pour établir l'équivalence thérapeutique d'un médicament générique inhalé par voie orale.



La démonstration de l'équivalence à l'étape 1 ou à l'étape 2 exclut la nécessité d'autres études de bioéquivalence.

L'ET pourrait être démontré par des études in vitro si toutes les exigences in vitro sont remplies ou bien de préférence au moyen d'études pharmacocinétiques si une exposition systémique équivalente (en tant que marqueur de substitution de l'innocuité) et une absorption/dépôt pulmonaire équivalent (en tant que marqueur de substitution de l'efficacité) sont démontrées en dépit de certaines différences in vitro.

Il n'est pas généralement recommandé de mettre en évidence l'ET à l'aide des études pharmacodynamiques ou de critères cliniques, car ceux-ci sont jugés insensibles.

## **II.1. Etape 1: la comparaison in vitro :**

La caractérisation des propriétés in vitro est la première étape de l'évaluation et de la démonstration de l'ET entre le produit test et le produit de référence. Tous les critères d'équivalence in vitro, tels que spécifiés à la rubrique (II.1.1), doivent être étudiés.

L'utilisation seule des données comparatives in vitro entre le produit test et le produit de référence est uniquement acceptable si le produit satisfait à tous ces critères. Si tous ces critères in vitro ne sont pas remplis, ou un échec de la comparabilité in vitro, il est nécessaire de passer à des études in vivo.

Les données relatives à la caractérisation et la comparabilité in vitro sont essentielles et doivent toujours être fournies à des fins de l'évaluation, même dans le cas où certains critères ne sont pas remplis et que des études in vivo soient nécessaires. La section II.1.2 aborde d'autres aspects qui doivent être pris en compte pour soutenir les résultats de l'étude in vivo.

### **II.1.1. Critères de démonstration de l'ET in vitro:**

Le produit Test et le produit de référence doivent être comparés afin de tirer une conclusion sur l'équivalence thérapeutique. L'ET in vitro doit être réalisée et évaluée sur la base d'un protocole d'étude comprenant les méthodes de comparaison et les critères d'acceptation.

L'ÉT est suffisamment démontrée si le produit Test appliqué satisfait à tous les critères in vitro suivants par rapport au produit de référence et les données de comparabilité in vitro sont concluantes:

1. Le produit contient la même substance active (par exemple, le même sel, ester, hydrate ou solvate) ;



2. La forme galénique est identique (p. ex., pMDI, MDI non pressurisé, DPI, etc.).
3. Si la substance active est à l'état solide (poudre, suspension) : les éventuelles différences de structure cristalline et/ou de forme polymorphe ne doivent pas influencer les caractéristiques de dissolution in vitro dans les conditions appropriées, les performances du produit ou le comportement des particules d'aérosol,
4. Toute différence qualitative et/ou quantitative dans les excipients doit être justifiée de manière adéquate et considérée n'influençant pas les attributs de qualité critiques pertinents (p. ex., l'uniformité de la dose délivrée, distribution granulométrique, etc), et/ou les performances du produit autre que ceux qui sont couverts par la comparaison de l'APSD susceptibles d'affecter le comportement des particules d'aérosol (par exemple l'effet hygroscopique, la dynamique et la géométrie du panache) et/ou le comportement d'inhalation du patient (p. ex., le goût, la sensation de la bouche et la gorge, ou l'effet *Fréon froid*).
5. Toute différence qualitative et/ou quantitative dans les excipients ne doit pas modifier le profil de sécurité du produit (l'observance des patients ou l'innocuité).
6. Le volume inhalé à travers le dispositif pour permettre à une quantité suffisante de substance active de pénétrer dans les poumons doit être similaire ( $\pm 15\%$ ).
7. La manipulation des dispositifs d'inhalation pour les produits tests et les produits de références afin de libérer la quantité requise de la substance active doit être similaire.
8. Le dispositif d'inhalation doit avoir la même résistance au flux d'air ( $\pm 15\%$ ) notamment pour les inhalateurs à poudres sèches (DPI) et les inhalateurs actionnés par la respiration (breath-actuated).
9. La dose cible délivrée doit être similaire (à  $\pm 15\%$ ).

Il est recommandé aux produits Tests et de Référence d'effectuer les études d'équivalence in vitro suivants :

#### **II.1.1. a) Le profil de l'APSD :**

Les données du profil complet de la distribution aérodynamique de la taille des particules (APSD) à différents étages par une méthode validée d'impacteur à plusieurs étages (*multistage impactor/impinger*) doivent être fournies à l'aide d'une méthode d'analyse suffisamment sensible.

La détermination de l'APSD doit être effectuée avec un nombre minimal d'unités justifié par la sensibilité de la méthode du dosage validée.

La comparaison doit être effectuée par étage d'impacteur ou après regroupements justifiés d'étages/tailles de particules. La justification doit être basée sur les sites de dépôt attendus dans les poumons.



Les données de chaque étage distinct doivent être toujours présentées, même lorsque la comparaison est effectuée sur un groupe d'étages.

Pour le regroupement d'étages, toutes les exigences suivantes doivent être remplies :

- Le groupe d'étages doit être pré-spécifié. La stratégie peut être établie sur la base d'études pilotes *in vitro*,
- Le regroupement ne peut être effectué qu'en fusionnant les étages d'impacteur voisins en fonction de la taille de la fraction et n'est justifié que si nécessaire pour s'assurer que la teneur en matière de chaque groupe est suffisante pour permettre une estimation précise de la quantité. Par conséquent, le regroupement des étages n'est acceptable que pour les étages à faible dépôt (c'est-à-dire  $<5\%$  de la dose délivrée du produit de référence) à l'étage voisin avec le dépôt le plus faible, ainsi que le regroupement des fractions non granulaires.
- On s'attend à ce qu'au moins 4 groupes d'étages ou de fractions granulométriques ne se chevauchant pas avec des seuils définis et pas plus de 3 étages d'impacteur dans chaque groupe soient nécessaires pour donner une description complète de l'APSD.
- Les fractions non dimensionnées (c'est-à-dire la gorge/l'orifice d'induction, le pré-séparateur) et la dose de particules fines (FPD) doivent être évaluées et comparées séparément. Le FPD doit être divisé sur au moins 2 groupes d'étages.

\_ L'efficacité et la sécurité du médicament dépendront de la quantité de substance active atteignant les poumons et de la répartition des sites de dépôt. En outre, la sécurité sera également influencée par le taux et l'étendue de l'absorption systémique par le tractus gastro-intestinal (c'est-à-dire la fraction avalée). Par conséquent, la comparaison *in vitro* doit être effectuée pour les étages qui représentent la masse des particules fines ainsi que pour les étages supérieurs qui sont pertinents pour l'efficacité et la sécurité du médicament *in vivo*, sauf justification contraire.

La comparaison de l'APSD doit être présentée par l'intervalle de confiance (IC) à 90 % pour le rapport des moyennes géométriques du produit test et du produit de référence. La similitude est conclue si l'IC à 90 % est à l'intérieur de la limite d'acceptation de  $\pm 15\%$  (85,00-117,65 %).



1. Par étage d'impacteur ou groupe d'étages justifié, les intervalles de confiance à 90 % pour les différences observées *in vitro* doivent être calculés. Sur la base du protocole préétabli et des différences maximales admissibles, une décision concernant l'équivalence peut être prise.
2. En cas de regroupement, des données sur les étages individuels correspondants doivent également être présentées, mais une comparaison descriptive suffit. D'autres approches d'évaluation de la similitude de l'APSD moyenne des populations des produits Test et de Référence peuvent être proposées en fonction de la variabilité observée dans les quantités déposées dans les étages ou dans le groupe d'étages au sein du produit de référence. Ces approches devraient de préférence être confirmées à l'avis scientifique préalable.
3. Compte tenu du fait que le nombre de comparaisons peut être élevé, une comparaison en un étage ou en un groupe d'étages ne répondant pas aux critères d'acceptation pourrait être acceptable à titre exceptionnel. Néanmoins, le nombre de lots et d'échantillons par lot étudié devrait être suffisant pour minimiser le risque d'erreur de type II. Aucun écart systématique par rapport à la substance active, au dosage du produit, au débit d'air ou à la taille des particules n'est acceptable.
  - Sauf justification contraire, des données comparatives *in vitro* sur la dépendance au débit doivent être obtenues avec une plage de débits. Cette plage doit être justifiée par rapport à la population de patients visée. Le débit minimum (par exemple 10e percentile), médian et débit maximum (par exemple 90e percentile) réalisable dans cette ou ces populations de patients doit être étudiées. Pour les DPI avec un dispositif qui est influencé par l'effort inspiratoire du patient, la comparaison de l'APSD doit être effectuée avec au moins trois débits d'air différents de la plage 20L/min à 90 L/min.
  - La distribution aérodynamique de la taille des particules (APSD) doit être similaire. La différence maximale admissible des données *in vitro* doit être indiquée et justifiée, un écart  $\pm 15\%$  est acceptable.

#### **II.1.1. b) Le contenu d'une actuation/dose unique comparative :**

La comparaison *in vitro* des contenus d'actionnement unique (CAU) ou des doses délivrées moyennes (DDM) de chaque unité (actuation) et de l'uniformité de la dose délivrée entre les lots du produit test et de référence doivent être obtenues avec la plage de débits d'air justifiée par rapport à la population de patients visée.

La différence maximale admissible des données doit être indiquée et justifiée, un écart  $\pm 15\%$  est acceptable.



**II.1.1. c) L'uniformité de la dose délivrée et la masse des particules fines à travers la durée de vie du dispositif et doses du conteneur :**

- Les modalités et les exigences pour ces tests sont décrites dans le guide EMA qualité des préparations pour inhalation (4.2.2.7 et 4.2.2.8)
- L'étude sur minimum trois débits fixée de l'intervalle 20 à 90L/min est acceptable.
- Les données sur les doses testées doivent se conformer aux limites de spécification du produit fini pour l'uniformité de la dose délivrée et la masse des particules fines.

➤ **Doses délivrées moyennes et uniformité de la dose délivrée :**

- Pour les MDI pressurisés ou non pressurisés et pour les poudres DPI à doses mesurées en réservoir du dispositif au moins dix (10) doses de la combinaison du début, milieu et fin d'un seul conteneur /dispositif doit être testé. En cas des DPI poudres à doses pré-mesurées, dix (10) doses doivent être testés.

➤ **Contenu d'actionnement unique (CAU):**

- L'essai CAU doit être effectué au début (D), au milieu (M) et à la fin (F) des phases de vie du produit en utilisant les débits d'air (L/min) choisis pour l'étude.
- L'appareil <0670 > de la Pharmacopée Européenne, l'appareil B de l'U.S. Pharmacopeia (USP) <601> ou un autre appareil approprié peut être utilisé pour déterminer le CAU à l'aide d'une méthode validée.
- Sur la base du nombre étiqueté d'actuations (doses), les termes D de vie, M de vie et F de vie représentent respectivement: les premières d'actuations, les d'actuations moyennes correspondant à 50 pour cent du nombre étiqueté d'actuations (doses), et les dernières actuations (doses) correspondant au dernières actuations (doses) étiquetés.
- Les essais in vitro en fonction de la durée de vie doivent être effectués sur la configuration de conditionnement la plus élevée destinée à être commercialisée avec le plus grand nombre de doses.
- Les demandeurs qui ont l'intention de commercialiser d'autres configurations de conditionnement avec un nombre de doses inférieur à celui de la configuration utilisée dans les études d'équivalence in vitro recommandées peuvent établir leur équivalence sur la base de (1) des études d'équivalence in vitro acceptables sur la configuration comportant le plus grand nombre de doses, (2) la même composition de la formulation dans toutes les configurations, et (3) des études d'équivalence in vitro acceptables dans toutes les configurations et (4) les mêmes composants du contenant/système de fermeture essentiels à la performance du produit dans toutes les configurations.

Les considérations relatives au stade de vie ne s'appliquent pas aux études de bioéquivalence in vivo recommandées.



-Il convient d'utiliser au moins un lot T et un lot R dans toutes les études in vitro et in vivo, dans la mesure du possible, les configurations de conditionnement des lots T et R utilisées pour les études d'équivalence in vitro et in vivo doivent être les mêmes.

-Toutefois, une configuration de conditionnement inférieure pour les lots T et R peut être utilisée pour les études d'équivalence in vivo si une justification adéquate est fournie et si le lot avec la configuration de conditionnement inférieure est inclus dans l'un des trois lots utilisés dans les études d'équivalence in vitro. La combinaison d'unités pour la configuration de conditionnement inférieure peut être nécessaire pour assurer la cohérence des essais in vitro sur les phases de vie avec les phases de vie de la configuration de conditionnement supérieure destinée à être utilisée dans les études d'équivalence in vitro.

- Lors de la réalisation d'études in vitro à différents stades de vie, les doses entre celles testées à chaque stade de vie doivent être actionnées à l'aide du dispositif. Par exemple, les demandeurs potentiels qui testent le stade de vie F doivent actionner toutes les doses jusqu'à la dose utilisée pour tester le stade de vie fin (F).

➤ **Distribution aérodynamique de la taille des particules (APSD)**

-L'essai de distribution aérodynamique des particules doit être réalisé aux stades au début (D) et à la fin (F) des phases de vie du produit /dispositif en utilisant les débits (L/min) choisis pour l'étude.

-Un appareil d'impacteur en cascade pour les poudres à inhaler conformément à la Pharmacopée Européenne (appareil E) <2.9.18>, au tableau 2 de l'USP <601> ou une autre méthode appropriée peut être utilisé pour déterminer l'APSD à l'aide d'une méthode validée.

-La détermination de l'APSD doit être effectuée avec un nombre minimum de doses justifié par la sensibilité de la méthode validée.

- Le dépôt de médicament sur des sites individuels, y compris l'embout buccal, l'adaptateur de l'embout buccal, le port d'induction, le pré-séparateur et chaque étape de l'impacteur en cascade et du filtre est demandée.

-Le bilan massique doit être rapporté sur la base de la somme de tous les sites de dépôt.

➤ **D'autres tests d'équivalence in vitro peuvent être recommandés en fonction de la forme galénique (p.ex, spray à doses mesurées, suspensions) par inhalation, de la substance active (paramètres de performances de produit et du dispositif ou attributs critiques de qualité indicateurs de l'efficacité et la sécurité) ainsi et des résultats obtenues.**



## II.1.2. Données in vitro supplémentaires pertinentes pour les études in vivo :

À moins que tous les critères de la section II.1.1 ne soient remplis, des études in vivo sont nécessaires pour démontrer l'ET (section II.2).

La formulation utilisée dans l'étude in vivo doit être décrite en détail. Les différences dans la formulation, le dispositif d'inhalation et les procédés de fabrication entre les lots cliniques et le médicament à commercialiser doivent être justifiées et les critères d'études comparatives in vitro énoncés à l'article II.1.1 ci-dessus peuvent être pris en considération.

Pour étayer les études in vivo, les aspects pharmaceutiques suivants sont des considérations importantes :

### II.1.2.1. Dépendance au débit des inhalateurs à poudre sèche :

Dans les cas où l'ET d'un DPI est destiné à être démontré au moyen d'études pharmacocinétiques chez des volontaires sains, il est nécessaire de comparer la dépendance au débit du dispositif test et du dispositif de référence à celle du produit pour décider si les études chez des volontaires sains peuvent être extrapolées à l'ensemble de la population de patients.

Les patients peuvent avoir une capacité inspiratoire altérée par rapport aux volontaires sains, de sorte que les différences de dépendance au débit peuvent être préoccupantes.

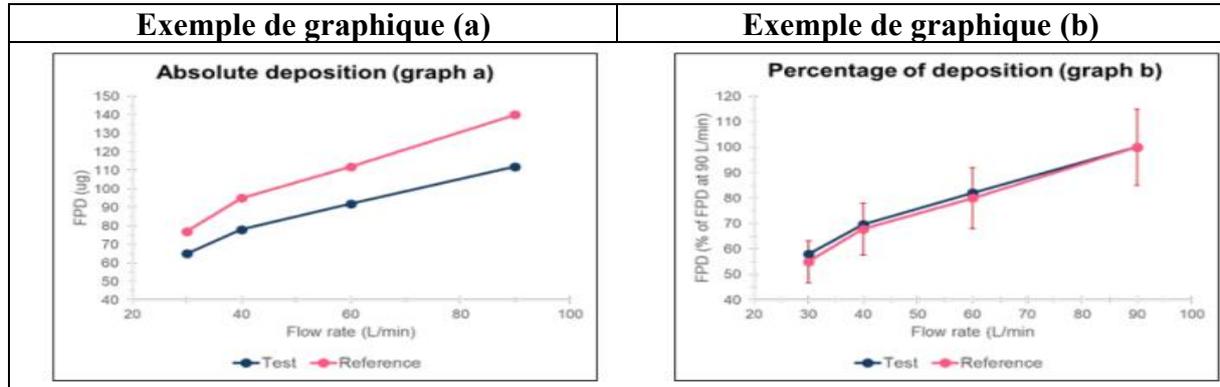
Sauf justification contraire, des données comparatives in vitro sur la dépendance au débit devraient être fournies pour les DPI à un minimum de quatre débits différents dans la plage de 20 à 90 L/min. La dépendance au débit pour le produit test et produit de référence est considérée comme similaire si l'évaluation des FPD démontre soit l'absence de dépendance au débit, soit une dépendance similaire au débit. S'il y a une différence dans la dépendance au débit, des études in vivo supplémentaires peuvent être nécessaires (section II.2.3.2).

#### ➤ Les produits test et de référence ont une résistance similaire au flux d'air :

Si la résistance à l'écoulement d'air entre les dispositifs test et de référence ne diffère pas de plus de 15 %, l'évaluation peut être effectuée à l'aide du débit. Les graphiques suivants sont attendus :

##### a. La FPD (axe y) en fonction du débit (axe x)

Le pourcentage de dépôt (FPD), où la FPD du produit test et de référence au débit de 90 L/min doit être fixé à 100 % (axe des y), en fonction du débit (axe des x).



La similitude pourrait être conclue si l'estimation ponctuelle de la FPD du produit test dans le graphique b se situe à  $\pm 15\%$  du produit de référence pour chaque débit testé (barres d'erreur dans le graphique b).

➤ **Les produits tests et de référence ont une résistance différente au flux d'air :**

Si la résistance au flux d'air entre les dispositifs tests et de référence diffère de plus de 15 %, l'évaluation doit être effectuée à l'aide de FPD (axe des y) par rapport à  $\sqrt{\Delta P}$  calculé (axe des x) pour permettre la comparaison entre le produit test et le produit de référence dans un cadre imitant (mimétant) correctement les performances dans groupes de patients différents.

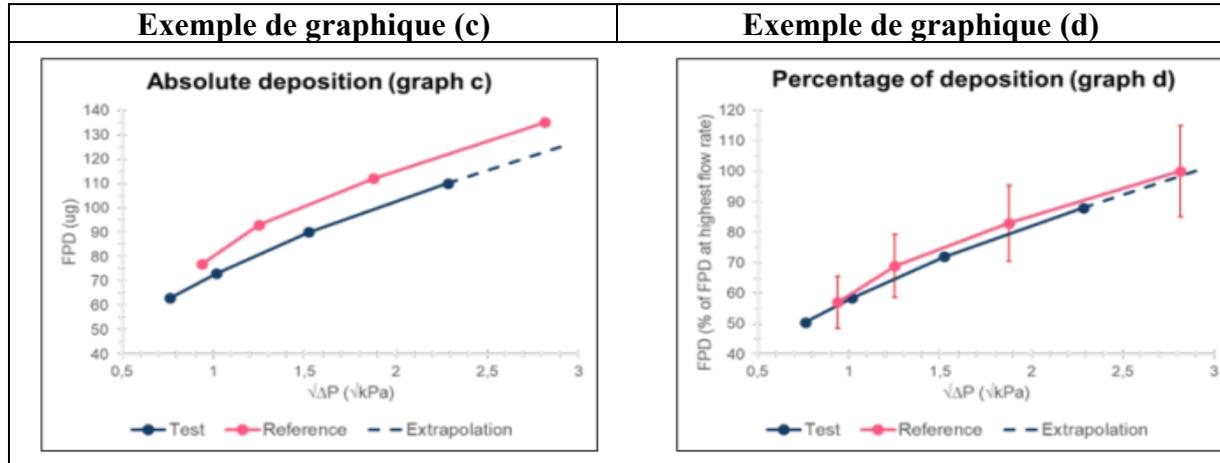
Les graphiques suivants sont attendus :

**b. Le FPD (axe y) en fonction de la racine carrée de la chute de pression  $\sqrt{\Delta P}$  (axe x).**

**c. Le pourcentage de dépôt (FPD) (axe y) en fonction de la racine carrée de la chute de pression  $\sqrt{\Delta P}$  (axe x).**

Le FPD à  $\sqrt{\Delta P}$  correspondant à 90 L/min du produit ayant la résistance la plus élevée au flux d'air, doit être fixée à 100 % pour le produit test et de référence.

Pour le produit avec la résistance au flux d'air la plus faible, la valeur du FPD fixée à 100 % doit être déterminée par extrapolation sur la base de la pente du graphique entre les deux derniers points.



La similitude pourrait être conclue si le FPD interpolé du produit test dans le graphique d se situe à  $\pm 15\%$  du produit de référence pour chaque débit testé (barres d'erreur dans le graphique d).

### II.1.2.2. Etude d'équivalence thérapeutique en cas de plusieurs dosages d'un produit:

Dans les cas où l'ET est démontrée au moyen d'études in vivo avec l'un des dosages, la proportionnalité in vitro doit être investiguée à la fois pour le produit test et de référence pour tous les dosages proposés, afin de dispenser à la démonstration in vivo avec les dosages supplémentaires. Pour extrapoler les données in vivo d'un dosage à d'autres dosages, il faut démontrer une proportionnalité de dose comparable avec le produit test et le produit de référence.

Si la proportionnalité pour tous les dosages du produit proposée est démontrée avec le produit test, mais pas avec le produit de référence, ou vice versa, les deux produits ne peuvent pas être considérés comme équivalents thérapeutiques pour les dosages non étudiés in vivo.

Le produit test doit être soit modifié de telle sorte qu'il corresponde au produit de référence ou que l'ET du produit test par rapport au produit de référence soit établie avec plus d'un dosage du produit et, éventuellement, avec tous les dosages du produit, en fonction du quel dosage du produit test dont la proportionnalité avec le produit de référence n'est pas démontrée.

La proportionnalité in vitro doit être démontrée pour l'ensemble de l'APSD, bien que des groupes d'étages puissent être utilisés si une stratégie de regroupement est justifiée (section II.1.1). Les différents dosages doivent être comparés avec l'intervalle d'acceptation de  $\pm 15\%$  à chaque étage.

Pour les produits dont le dispositif est influencé par l'effort inspiratoire du patient, par exemple les DPI, la comparaison doit être effectuée à trois débits différents. S'il n'est pas démontré que les différents dosages du produit test et du produit de référence sont



proportionnelles in vitro dans la gamme des débits pertinents, l'ET peut être démontré en utilisant une approche de bracketing (section II.2.3.2).

### **II.1.2.3. Lots représentatifs :**

- La variabilité de l'APSD entre les lots du produit de référence ou au sein d'un seul lot d'un produit de référence tout au long de leur période de stockage peut être importante. Par conséquent, le ou les lot(s) du produit de référence utilisé(s) dans les études in vivo/in vitro doit (-vent) être représentatif (s) des lots commerciaux disponibles sur le marché, compte tenu des différents âges et/ou durées de conservation du produit.

-Les lots du produit test doivent être représentatif des futurs lots et, par conséquent, les limites de spécifications sont essentielles pour garantir la similarité des caractéristiques, même à la fin de la durée de conservation. La manière dont le ou les lots représentatifs sont choisis doit être examinée en détail et justifiée.

-La taille des lots du produit test utilisés dans l'étude ne doit pas être inférieure à 1/10 de la taille des lots de production industrielle (commerciaux).

-Au moins trois lots consécutifs du produit test et trois lots du produit de référence doivent être analysés avec pas moins de 10 unités/doses (actuations) de chaque lot et un minimum de dix inhalateurs de chaque lot. S'il y a une grande variabilité, un plus grand nombre de lots et/ou plus d'inhalateurs par lot doivent être testés.

-Pour certains inhalateurs, l'APSD et la FPD peut changer au fil du temps et, dans ce cas, le vieillissement du dispositif doit être pris en compte. La caractérisation de plusieurs lots du produit (dispositif) de référence doit être effectuée. Un minimum de 5 lots peut suffire s'il est dûment justifié. Cependant, si le produit de référence présente une grande variabilité et/ou une dégradation, un plus grand nombre de lots est nécessaire.

-Le FPD du ou des lots de référence choisi pour l'étude in vivo doit être aussi proche que possible de la médiane des valeurs observées. Un écart de moins de  $\pm 15\%$  est raisonnable.

-Les dispositifs utilisés pour l'administration des produits pour inhalation sont des éléments constitutifs du traitement administré. Il est recommandé aux candidats potentiels d'examiner la taille et la forme, les attributs de conception critiques externes et les principes de fonctionnement externes du dispositif de Référence lors de la conception des dispositifs Tests, y compris :

- \*Le type: ex. Passif (actionné par la respiration), à dose pré-mesuré, la dose unitaire, forme des gélules ...;
- \* Nombre de doses ;
- \*La résistance au flux d'air de l'inhalateur ;



## **II.2.Etape 2 :Démonstration de l'ET par des études pharmacocinétiques:**

Les études pharmacocinétiques visent à évaluer les dépôts pulmonaires et l'exposition systémique totale par rapport au produit de référence.

Les paramètres pharmacocinétiques sont considérés comme des marqueurs de substitution valides pour prédire adéquatement la similitude dans le modèle et l'étendue des dépôts dans les poumons et l'exposition systémique et, par conséquent, l'équivalence en termes d'efficacité et d'innocuité.

Pour être en mesure de démontrer l'efficacité de l'ET entre le produit test et le produit de référence, le produit test doit présenter une équivalence en matière de dépôt pulmonaire par rapport au produit de référence pour la ou les substances actives, tandis que pour l'ET en ce qui concerne l'innocuité, il suffit de démontrer que l'exposition systémique n'est pas supérieure à celle du produit de référence.

Les études pharmacocinétiques devraient normalement être menées chez des adultes en bonne santé volontaires.

Pour évaluer les dépôts pulmonaires, l'absorption de la ou des substances actives du tractus gastro-intestinal (GI), si elle est significative, peut être bloquée par du charbon actif (absorption par les poumons uniquement), tandis que pour une exposition systémique totale, l'absorption par les poumons et le tractus gastro-intestinal doivent être prise en compte.

### **II.2.1. Études pharmacocinétiques visant à déterminer l'équivalence en ce qui concerne l'innocuité (exposition systémique totale):**

Afin d'étudier l'innocuité systémique, l'exposition systémique totale du produit test et du produit de référence doit être comparée dans une étude pharmacocinétique. L'exposition systémique totale est la somme de l'absorption par les poumons et de l'absorption intestinale dans une étude où l'absorption intestinale n'est pas empêchée (c.-à-d. dans une étude sans blocage au charbon actif). Une innocuité systémique équivalente peut être conclue si les produits test et de référence donnent lieu à une exposition systémique équivalente (ou inférieure) (AUC<sub>0-t</sub> et C<sub>max</sub>), voir la section II.2.3.3.

### **II.2.2. Études pharmacocinétiques visant à déterminer l'équivalence en ce qui concerne l'efficacité (dépôt pulmonaire):**

Dans les cas où la contribution du tractus gastro-intestinal à la biodisponibilité systémique totale après inhalation est négligeable (<5 %), ou dans le cas où elle est rendue négligeable



par un blocage au charbon actif, l'aire sous la courbe plasmatique-temps (AUC<sub>0-t</sub>) est considérée comme un marqueur de substitution valide pour refléter la quantité de médicament qui atteint les poumons. Comme le taux d'absorption des particules inhalées est différent dans les différentes zones du poumon, le schéma de dépôt dans le poumon affecte la forme de la courbe de concentration plasmatique -temps pendant la phase d'absorption, c'est-à-dire qu'une différence pertinente dans le schéma de dépôt peut être supposée se refléter dans une différence de C<sub>max</sub>. Ainsi, une différence de C<sub>max</sub> entre les produits test et de référence peut indiquer que les produits test et de référence sont déposés d'une manière différente dans les poumons et absorbés à des sites d'absorption différents, et qu'il existe donc une différence entre les produits test et de référence qui peut être cliniquement pertinente.

Le type d'étude pharmacocinétique à réaliser pour étudier l'efficacité potentielle dépend de si la contribution du tractus gastro-intestinal à l'exposition systémique totale après inhalation est négligeable ou significative.

#### **II.2.2.1. Substances dont la contribution du tractus gastro-intestinal est négligeable :**

Pour certains médicaments inhalés par voie orale, la contribution du tractus gastro-intestinal à l'exposition systémique totale après inhalation est négligeable (<5 %) et une étude pharmacocinétique sans blocage au charbon actif peut être utilisée à la fois pour les comparaisons d'efficacité et d'innocuité. Une faible biodisponibilité absolue par voie orale n'est cependant pas synonyme d'une contribution systémique négligeable de l'absorption gastro-intestinale, puisque la contribution du tractus gastro-intestinal dépend de la fraction de la dose déposée dans le poumon et avalée, respectivement, ainsi que de la fraction absorbée dans la circulation systémique à partir de chaque site.

Les raisons de cette contribution négligeable comprennent une mauvaise absorption intestinale (p. ex., chromoglycate, nedocromil) ou un métabolisme de premier passage étendu (p. ex., dipropionate de béclo méthasone, fluticasone, mométasone, ciclésone).

#### **II.2.2.2. Substances ayant une contribution significative du tractus gastro-intestinal :**

Dans ce cas, il y a deux options possibles, comme décrit ci-dessous :

##### **a) Étude au charbon actif :**

Pour les médicaments ayant une biodisponibilité orale significative (par exemple, le budésonide, le formotérol, le salmétérol), une étude pharmacocinétique avec du charbon actif peut être réalisée pour évaluer l'équivalence de l'efficacité. L'efficacité du blocage au charbon actif doit être démontrée (par exemple, en utilisant une méthode qui s'est avérée efficace dans la littérature).



**b) AUC partielle précoce dans une étude sans charbon actif :**

Dans le cas où l'absorption du médicament dans les poumons est très rapide (p. ex.,  $T_{max}$  médian  $\leq 5$  min) et que l'absorption se produit avant que la contribution de l'absorption gastro-intestinale ne soit significative (p. ex., salbutamol/albutérol, salmétérol, glycopyrronium, formotérol), l'AUC<sub>0-30 min</sub> est acceptable comme substitut de l'efficacité et l'AUC<sub>0-t</sub> pour l'innocuité. Ainsi, dans ce cas, une étude sans blocage au charbon actif est suffisante.

**II.2.3. Conception, conduite et évaluation des études pharmacocinétiques :**

**II.2.3.1. Aspects généraux**

Les études pharmacocinétiques destinées à démontrer l'équivalence entre les PIO doivent généralement être réalisées conformément aux méthodes standard d'évaluation de la bioéquivalence décrites dans la Guideline on the recherche de la bioéquivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev 1/Corr).

Une étude ouverte (bioanalytique en aveugle) est acceptable.

**II.2.3.2. Points spécifiques à prendre en considération pour les PIO :**

**a). Conception de l'étude**

En général, une étude croisée à dose unique est recommandée. Il est essentiel que le calendrier d'échantillonnage soit planifié de manière à ce que la  $C_{max}$  puisse être estimée de manière fiable et à éviter que la  $C_{max}$  soit observée dans le premier échantillon après l'administration. Par exemple, le formotérol et le salmétérol ont un taux d'absorption très rapide, l'échantillonnage précoce est crucial pour caractériser la  $C_{max}$ .

Des efforts doivent être faits pour que le premier échantillon soit prélevé le plus tôt possible (par exemple, 2 à 3 minutes après l'administration). Il est toutefois admis que cela n'est pas toujours possible, en particulier s'il est nécessaire d'administrer plusieurs inhalations en raison des faibles concentrations plasmatiques et des limitations analytiques.

Le programme d'échantillonnage doit également couvrir la courbe concentration plasmatique - temps suffisamment longtemps pour fournir une estimation fiable de l'étendue de l'exposition, ce qui est le cas si l'AUC (0-t) couvre au moins 80 % de l'AUC (0-∞).

**b). Population étudiée**

Les volontaires adultes sains présentent généralement une variabilité pharmacocinétique moindre que les patients. En outre, les patients peuvent être moins discriminants car les dépôts pulmonaires sont principalement centraux en cas de broncho-constriction. Par conséquent, la ou les études pharmacocinétiques pivots doivent généralement être réalisées chez des volontaires sains.



Pour les pMDI (pas de dépendance au débit) et pour les DPI dans le cas où la dépendance au débit pour le produit test et du produit de référence est considérée comme similaire (section II.1.2.1), l'étude chez des volontaires sains est suffisante.

Si la dépendance du débit n'est pas similaire, il n'est pas possible de conclure à l'existence d'une ET sur la base de données PK chez des volontaires sains uniquement, mais des données pharmacocinétiques supplémentaires montrant l'équivalence à un faible débit inspiratoire (environ 30 L/min) sont nécessaires. Cette étude pourrait être réalisée soit chez des patients atteints de BPCO ayant une faible capacité inspiratoire, soit chez des volontaires sains entraînés et surveillés à inhaler avec un faible effort inspiratoire ou à l'aide d'un dispositif complémentaire qui augmente la résistance au débit. Les critères d'acceptation habituels de la bioéquivalence doivent être appliqués. À moins que l'équivalence ne puisse être démontrée dans un contexte de faible débit inspiratoire, l'extrapolation à partir des volontaires sains aux patients de toutes les catégories ne peut être confirmée et aucune conclusion sur l'ET ne peut être tirée.

Il est essentiel que tous les sujets inclus dans une étude pharmacocinétique soient formés à l'inhalation correctement, conformément à l'information sur le produit et aux règles d'inhalation, et qu'ils confirment pendant l'étude que les sujets inhalent correctement. Si l'inhalation n'est pas effectuée correctement, les sujets doivent être exclus. La décision d'exclusion doit être prise avant la bioanalyse.

**c). Choix du dosage :**

Si plusieurs dosages sont demandés, il suffit d'effectuer des études pharmacocinétiques avec un seul dosage, si la proportionnalité des doses in vitro est démontrée pour les produits test et de référence (section II.1.2.2). Si le s'il n'est pas démontré que les différents dosages du produit test et du produit de référence sont proportionnels in vitro, l'équivalence in vivo doit être démontrée à l'aide d'une approche de fourchette (bracketing). La mise en place du bracketing doit inclure les dosages les plus similaires et les plus différentes d'un point de vue in vitro.

**d). Lots représentatifs :**

Les mêmes lots doivent être utilisés pour la ou les études pharmacocinétiques d'efficacité et de sécurité, dans la mesure du possible.

L'expérience a montré que la variabilité de la distribution aérodynamique de la taille des particules entre les lots du produit de référence ou au sein d'un même lot d'un produit de référence au cours de sa période de stockage peut être significative. Il peut même y avoir des situations où il peut être difficile de démontrer la bioéquivalence pharmacocinétique entre les lots du même produit de référence, en particulier dans le cas où un lot subit des changements dans le temps. Il est donc essentiel que le(s) lot(s) du produit de référence utilisé(s) dans les



études cliniques soit(nt) représentatif des lots commerciaux disponibles sur le marché et que le produit test soit représentatif des futurs lots (section II.1.2.3).

Dans le cas de combinaisons fixes, il peut être acceptable, si cela est spécifié au préalable dans le protocole, d'utiliser des lots différents pour chaque composant afin d'obtenir des lots représentatifs pour toutes les substances actives.

Dans de très rares cas, il peut être difficile de trouver des lots représentatifs. Le développement d'une corrélation IVIVC peut être utile pour corriger les résultats de l'étude pharmacocinétique en fonction des parties justifiées de l'APSD du lot commercialisé typique du produit de référence et du lot typique de produit test correspondant, conformément aux spécifications proposées (section II.2.4).

Une autre approche qui pourrait être acceptable est de montrer que les lots latéraux (lots dans les queues de la distribution) représentant les spécifications du produit test ne sont ni supérieurs ni inférieurs aux lots latéraux du produit de référence obtenu du marché.

### **II.2.3.3. Paramètres pharmacocinétiques primaires à analyser et critères d'acceptation:**

La concentration maximale ( $C_{max}$ ) et l'aire sous la courbe ( $AUC_{0-t}$ ) doivent être évaluées. Dans le cas où une AUC partielle précoce ( $AUC_{0-30 \text{ min}}$ ) est utilisée comme substitut de l'efficacité dans une étude sans charbon actif, comme décrit dans la section II.2.2.2, ce paramètre est également primaire et doit être évalué.

La similarité thérapeutique en ce qui concerne l'efficacité peut être conclue si l'IC à 90 % pour le rapport entre le produit test et le produit de référence est contenu dans l'intervalle d'acceptation de 80%-125% pour l' $AUC_{0-t}$  et la  $C_{max}$  (dans une étude avec charbon actif ou dans une étude sans charbon actif pour une substance dont la contribution du tractus gastro-intestinal est négligeable) ou pour l' $AUC_{0-t}$  et la  $C_{max}$  (dans une étude sans charbon actif pour une substance dont l'absorption pulmonaire est très rapide pour laquelle une AUC partielle précoce peut être utilisée).

Pour étayer la sécurité, il suffit de démontrer que l'exposition systémique n'est pas plus élevée pour le produit test que pour le produit de référence, c'est-à-dire que la limite supérieure de l'IC à 90 % pour le rapport entre le produit test et le produit de référence pour l' $AUC_{0-t}$  et la  $C_{max}$  ne doit pas dépasser la limite supérieure d'acceptation de la bioéquivalence 125%.

Un élargissement des critères d'acceptation de la  $C_{max}$  sur la base d'une variabilité intra-individuelle élevée, conformément aux recommandations de la ligne directrice sur la recherche de la bioéquivalence, pourrait être possible pour les substances pour lesquelles une plus grande différence de  $C_{max}$  est considérée comme cliniquement non pertinente.



#### II.2.4. Corrélation in vitro in vivo (IVIVC)

Comme discuté dans la section II.2.3.2 iv, le développement d'une IVIVC peut être utile pour corriger les résultats de l'étude pharmacocinétique en fonction des parties justifiées de l'APSD du lot commercialisé typique du produit de référence et du lot typique de produit test correspondant, conformément aux spécifications proposées dans les rares occasions où il est difficile de trouver des lots représentatifs. L'ajustement ou la normalisation peut être acceptable si une IVIVC a été établie précédemment entre les paramètres in vitro et les paramètres PK pour la sécurité systémique et le dépôt pulmonaire et qu'elle a été prédéfinis dans le protocole de l'étude.

Toutefois, il convient de noter que si une IVIVC solide n'a pas été établie, la normalisation ne sera pas acceptable. La corrélation doit être démontrée pour toutes les substances actives d'une association à dose fixe, étant donné que le comportement aérodynamique in vivo des différentes particules de médicament peut différer, bien que la normalisation peut être effectuée pour une seule substance si les deux produits sont considérés comme similaires pour l'autre médicament ou si aucune IVIVC n'est identifiée pour cette substance.

En raison des différences entre les études, les IVIVC ne peuvent réussir que s'ils sont étudiés dans une étude unique.

Il est essentiel de souligner que différents produits au même dosage et à la même dose avec un modèle différent de profil de distribution de la taille des particules (DSP) doivent être inclus dans l'IVIVC.

Le demandeur doit justifier l'approche employée pour établir une IVIVC, la méthode de normalisation choisie et le critère pour définir les spécifications basées sur l'IVIVC. Par exemple, la normalisation pourrait être effectuée en transformant les données pharmacocinétiques en résultats attendus pour un « lot représentatif ».

Pour étayer la conclusion d'une pharmacocinétique comparable, les produits test et de référence peuvent nécessiter une normalisation indépendante en fonction de leurs relations IVIVC individuelles (car elles sont susceptibles d'être différentes les unes des autres).

#### **II.3.Etape3 : Etude pharmacodynamique et clinique :**

Les paramètres décrits dans cette ligne directrice sont considérés comme les plus sensibles pour détecter les différences entre les produits test et de référence et donc les plus pertinents à utiliser pour démontrer l'ET. Dans le cas où les données ne remplissent pas les critères d'acceptation pour les paramètres pharmacocinétiques, il est généralement recommandé de reformuler le produit. Ce n'est qu'exceptionnellement que l'on considérera qu'il est possible d'établir une ET sans en faire la démonstration cinétique, par exemple, cela pourrait être applicable à certains  $\beta$ 2-agonistes.



Si, toutefois, d'autres approches avec des critères pharmacodynamiques ou cliniques sont envisagées, les conceptions de l'étude doivent être conçues de telle sorte que la sensibilité de l'analyse soit clairement démontrée à un niveau acceptable. Il est admis que pour certaines substances actives et leurs combinaisons fixes, il n'existe pas de plans d'étude appropriés mais un ensemble complet de données cliniques devrait être fourni au lieu d'adopter l'approche ET.

Les critères d'évaluation appropriés pour l'efficacité de l'ET sont des mesures de la fonction des voies respiratoires et/ou de l'inflammation, et les critères d'évaluation appropriés pour la sécurité sont des mesures de paramètres biochimiques et/ou physiologiques pertinents. Les évaluations de la sécurité, y compris la surveillance des événements indésirables, doivent toujours être incluses dans les études d'efficacité, quelle que soit leur conception.

Quel que soit l'objectif de l'étude, il est nécessaire de démontrer que la partie sensible de la courbe dose-réponse pour le paramètre pharmacodynamique investigué a été étudiée. Pour permettre l'estimation de la sensibilité de l'analyse, il est essentiel d'inclure au moins un niveau de dose non nul en plus du niveau primaire investigué.

Comme pour les études pharmacocinétiques (section II.2.3.2), le même lot de produit de référence doit être utilisé pour les études PD de sécurité et d'efficacité, sauf justification adéquate, et doit être représentatif du produit présent sur le marché (section II.1.2.3). Lorsque cela est possible, il est utile d'avoir accès aux données pharmacocinétiques à partir des études PD.

Pour conclure sur l'ET avec les études des paramètres PD ou cliniques, il est recommandé d'appliquer des statistiques permettant de calculer la puissance relative. La puissance relative du produit test par rapport au produit de référence est définie comme la dose du produit test qui produit la même réponse biologique qu'une unité de la dose du produit de référence.

Cette analyse doit être effectuée sur la base de l'approche de Finney (1964) pour la variable primaire d'efficacité, sauf justification contraire. Les critères d'acceptation pour l'IC à 90 % de la puissance relative doivent être pré-spécifiés et normalement maintenus entre 0,67 et 1,50.

Ceci est dû au fait que pour soutenir l'ET, il doit être clairement démontré qu'un certain dosage du produit test est plus similaire au même dosage du produit de référence que le dosage adjacent le plus proche, différent, plus élevé ou plus faible (prévu pour différer d'un facteur 2 indépendamment de l'existence ou non d'un tel dosage approuvé ou non). Tout autre choix d'approche statistique doit être suffisamment sensible pour garantir la sensibilité de l'analyse à ce niveau.



### II.3.1. Développement clinique :

#### II.3.1.1 Dépôt pulmonaire :

- Évaluation de l'étendue et du modèle de dépôt pulmonaire.
- Études en double aveugle croisée chez la population de patients prévus pour le traitement.
- Sur la dose et le dosage le plus pertinent à déterminer à partir des données *in vitro*
- Deux types d'études : *les études pharmacocinétiques systémiques et les études d'imagerie*

Le tableau suivant résume les avantages et inconvénients de chaque type d'étude de dépôt pulmonaire :

**Tableau1 : Avantages et inconvénients des études de pharmacocinétique et d'imagerie dans l'évaluation du dépôt pulmonaire.**

Type de l'étude	Avantages	Inconvénients
<b>Pharmacocinétique systémique : biodisponibilité comparative ou bioéquivalence</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Plus facile</li> <li>- Plus sûre (pas de radiations)</li> <li>- Moins de risque d'altération du produit par radiomarquage</li> <li>- Peut évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité</li> <li>- Peut être combinée à l'étude PD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ne peut pas différencier la distribution au sein des différentes zones pulmonaires</li> <li>- Parfois les concentrations sont non quantifiables ou proche du LLOQ : résultats hautement variables</li> </ul>
<b>Imagerie : scintigraphie bidimensionnelle</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Peut différencier la distribution au sein des différentes zones pulmonaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le radiomarquage peut altérer le produit et influencer les caractéristiques du dépôt.</li> <li>- Évalue uniquement l'efficacité appuyant l'équivalence thérapeutique mais pas la sécurité</li> <li>- Non appropriés chez les enfants</li> </ul>

Bien qu'elles fournissent des données indirectes, les études pharmacocinétiques comparatives peuvent évaluer à la fois la sécurité inhérente à l'exposition systémique totale ainsi que l'absorption par voie pulmonaire (le dépôt pulmonaire et donc l'efficacité).



Si la fraction déglutie est importante, le charbon actif doit être utilisé pour estimer la fraction absorbée par voie pulmonaire.

- Pour l'évaluation du dépôt pulmonaire : l'étude peut se faire avec ou sans charbon actif pour éliminer la fraction déglutie si l'absorption par le tractus gastro-intestinale est non négligeable)
- Pour l'évaluation de la sécurité : estimation de l'exposition systémique totale (par absorption digestive et pulmonaire), l'étude doit donc se faire sans charbon actif.

Si l'absorption digestive est négligeable, une seule étude suffit pour évaluer l'efficacité et la sécurité et peut appuyer l'équivalence thérapeutique si cela est dument justifié.

Les critères d'acceptation des études pharmacocinétiques comparatives sont alignés à ceux d'une étude de bioéquivalence. Quant aux études d'imagerie, l'intervalle de confiance à 90% de la radioactivité par zone doit se situer entre 0,8 et 1,25.

*Chez l'adulte, les études de dépôt pulmonaire se font en général avant l'étude d'équivalence thérapeutique proprement dite (pharmacodynamique ou clinique).*

*Parfois, l'étude pharmacocinétique systémique (bioéquivalence) peut être suffisante à démontrer l'équivalence thérapeutique si cela est dument justifié.*

### **II.3.1.2. Pharmacodynamie :**

**Tableau 2 : Aspects cliniques de la conception d'une étude pharmacodynamique pour prouver l'équivalence thérapeutique des produits inhalés par voie orale génériques.**

<b>Design</b>	<i>Étude double aveugle double dummy</i>
<b>Critères communs</b>	Même substance active, même dosage, même forme pharmaceutique (DPI, pMDI), même dispositif d'inhalation
<b>Extrapolation d'indications</b>	-L'étude est conduite sur une seule indication  -L'extrapolation aux autres indications se fait par des données <i>in vitro</i> : distribution de la taille des particules avec débit et chute de pression applicable à chaque indication extrapolée
<b>Indication pertinente pour l'étude</b>	Les patients asthmatiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Asthme stable moyennement contrôlé</li> <li>- Avec Fonction <u>réversible</u> des voies respiratoires</li> </ul>



<b>Deux types d'études (une des deux ou les deux doivent être conduites)</b>	1- bronchodilatation; 2- bronchoprotection: -provocation directe : métacholine, acétylcholine, histamine -provocation indirecte: AMP, mannitol
<b>Doses</b>	Minimum 2 doses : elles doivent être situées dans la partie ascendante de la courbe dose – réponse (steep)
<b>Critères d'acceptation de l'efficacité</b>	<u>Deux approches sont nécessaires:</u> 1- La potency relative (test/référence) d'au moins deux doses : l'intervalle de confiance doit se situer entre 0,67 et 1,5 ; 2- Comparaison des paramètres pharmacodynamiques de chaque dose : l'intervalle de confiance doit se situer dans un intervalle pré spécifié et justifié
<b>Evaluation de la sécurité</b>	-Données pharmacocinétiques ; -Paramètres cardiovasculaires, biologiques et physiologiques -Suivi des effets indésirables à toutes les doses administrées -La durée de l'évaluation dépend de la classe et de la substance active

### III. Considérations spécifiques de classe thérapeutique :

#### III.1. Bronchodilatateurs :

Les bronchodilatateurs inhalés se répartissent en trois catégories : les agonistes des récepteurs adrénergiques  $\beta_2$  à courte durée d'action (SABAs), les agonistes des récepteurs adrénergiques  $\beta_2$  à action prolongée (LABAs) et les anticholinergiques.

Une conception croisée peut être utilisée dans les études cliniques sur les bronchodilatateurs. Une durée appropriée de *wash out* entre les traitements doit être définie et justifiée dans le protocole. Les mesures de base avant chaque période de traitement doivent être documentées afin que tout effet résiduel possible puisse être évalué.

- Agonistes des récepteurs adrénergiques  $\beta_2$  à courte durée d'action :

Pour le SABAs, une étude de bronchodilatation à dose unique ou une étude de provocation bronchique sont des modèles d'étude acceptables pour l'évaluation de l'équivalence en termes d'efficacité.

<b>Efficacité :</b>	
Adulte	<b>Étude de bronchodilatation :</b>



	<p>Les variables primaires appropriées dans le modèle de bronchodilatation sont FEV<sub>1</sub>AUC (mesure de la bronchodilatation sur au moins 80 % de la durée d'action après une seule inhalation) et la modification du FEV<sub>1</sub> (à un ou plusieurs moments appropriés) ;</p> <p><b>Étude de provocation bronchique :</b> La variable principale est soit PC<sub>20</sub>FEV<sub>1</sub>, soit PD<sub>20</sub>FEV<sub>1</sub>.</p>
Enfant	<p><b>Étude de bronchodilatation :</b></p> <p>-Chez les enfants âgés de 6 ans et plus, les variables primaires appropriées sont les variables spirométriques (par exemple, changement du FEV<sub>1</sub> ou du rapport FEV<sub>1</sub>/FVC (capacité vitale forcée) (à un ou plusieurs moments appropriés) et/ou FEV<sub>1</sub>AUC (mesure de bronchodilatation sur au moins 80 % de la durée d'action après une seule inhalation)).</p> <p>-Chez les enfants d'âge préscolaire, la spirométrie est réalisable chez les enfants âgés de 3 à 6 ans, bien que le FEV<sub>0.5</sub> ou le FEV<sub>0.75</sub> puissent être une meilleure mesure que le FEV<sub>1</sub> (la littérature doit être revue en particulier en ce qui concerne les critères d'acceptation des données, la communication des données et répétabilité) et la résistance spécifique des voies respiratoires (sRaw), mesurée par pléthysmographie ou d'autres méthodes validées, combinées aux scores des symptômes cliniques, peuvent être utilisées chez les enfants âgés de 2 à 6 ans. Le débit expiratoire maximal doit être mesuré et enregistré uniquement comme variable secondaire d'efficacité.</p> <p><b>Étude de provocation bronchique :</b> La provocation à la méthacholine ou la provocation à l'exercice, par exemple, peuvent être utilisées chez les enfants de 6 ans et plus, et la provocation à l'air froid et sec ou l'hyperventilation eucapnique peuvent être utilisées chez l'enfant d'âge préscolaire. La variable principale est soit la PC<sub>20</sub>FEV<sub>1</sub>méthacholine, soit la PD<sub>20</sub>FEV<sub>1</sub>méthacholine, ou la variation en pourcentage par rapport à la valeur initiale de sRaw (telle que mesurée par pléthysmographie) ; d'autres paramètres validés peuvent également être utilisés.</p>
<b>Sécurité</b>	
Adulte	<p>La sécurité des SABAs doit être étudiée par équivalence basée sur des données pharmacocinétiques (si cela est possible et cela dépendra du médicament et de la qualité du test) après l'administration d'une dose unique (section 6.1.1 ci-dessus). Si une sécurité équivalente ne peut être conclue à partir de l'étude pharmacocinétique, des données de sécurité doivent être fournies à partir d'une ou plusieurs études pharmacodynamiques.</p> <p>Le profil de sécurité doit ensuite être étudié après l'administration de la dose maximale recommandée. L'enregistrement des événements indésirables et l'évaluation de tout bronchospasme paradoxal, l'enregistrement des signes vitaux et un ECG avec mesure de l'intervalle QT et la mesure des paramètres de laboratoire (y compris les mesures du potassium sérique et du glucose plasmatique) seront nécessaires.</p>
Enfant	<p>La sécurité des SABAs doit être étudiée au moyen d'études pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques, ces dernières après l'administration de la dose maximale recommandée, comme indiqué ci-dessus pour les adultes.</p>



- Agonistes des récepteurs adrénérgiques  $\beta_2$  à action prolongée :

Les exigences en matière d'évaluation de l'équivalence en ce qui concerne l'efficacité des LABAs sont les études comparatives à dose unique de bronchodilatation ou de bronchoprotection comme pour les SABAs. Cependant, le délai de l'action (l'obtention d'un bénéfice cliniquement pertinent), la réponse maximale et la durée d'effet plus longue des LABAs doivent être pris en considération dans la conception de l'étude.

<b>Efficacité :</b>	
Adulte	<b>Étude de bronchodilatation et étude de provocation bronchique :</b> Les variables primaires sont les mêmes que pour les SABAs.
Enfant	<b>Étude de bronchodilatation et étude de provocation bronchique :</b> Les variables primaires appropriées sont telles que décrites ci-dessus pour les SABAs à l'exception de la variable primaire dans les études de bronchodilatation chez les enfants de 6 ans et plus, où FEV <sub>1</sub> AUC (mesure de la bronchodilatation sur au moins 80 % de la durée d'action après une seule inhalation - toute période plus courte doit être pleinement justifiée) est la variable principale de choix la plus appropriée. La gamme de doses doit être explorée dans les études à dose unique. Une évaluation des doses faibles et élevées pour permettre la démonstration de la réponse dose est nécessaire.
<b>Sécurité</b>	
Adulte et enfant	Même approche que pour les agonistes des récepteurs adrénérgiques $\beta_2$ à courte durée d'action.

- Médicaments anticholinergiques :

L'étude de l'équivalence thérapeutique des médicaments anticholinergiques à action brève et prolongée est similaire à celle des SABAs et des LABAs.

Cependant, les caractéristiques différentes des agonistes  $\beta_2$  et des médicaments anticholinergiques doivent être prises en compte, notamment en ce qui concerne le délai d'action et la durée de l'effet.

Dans toute étude de provocation bronchique, l'agent de provocation serait un agoniste cholinergique.

La sécurité des médicaments anticholinergiques doit être étudiée de la manière habituelle.

### III.2. Glucocorticostéroïdes inhalés :

La démonstration d'une efficacité équivalente aux glucocorticostéroïdes inhalés (ICS) est difficile. Une étude d'équivalence d'efficacité réussie nécessite la démonstration d'une relation dose-



réponse significative avec l'étude d'au moins deux doses du produit test par rapport à deux doses du produit de référence. Il est important de reconnaître que les doses étudiées doivent se situer sur la partie abrupte de la courbe dose-réponse et des preuves convaincantes de cela seront nécessaires.

Une comparabilité complète des doses *in vitro* des différents dosages de produits doit être démontrée.

Actuellement, la conception d'étude la plus utilisée est la comparaison en double aveugle, randomisée et en groupes parallèles du produit test et du produit de référence ; si le plan d'étude choisi diffère de celui-ci, les raisons doivent être justifiées.

Une alternative est l'étude croisée randomisée en double aveugle, un modèle d'étude qui présente l'avantage potentiel de pouvoir étudier une population plus petite. Cependant, les préoccupations concernant une transmission inégale des effets des corticostéroïdes chez les sujets entre les périodes de traitement et la différence potentielle entre les valeurs de base au début des deux périodes de traitement doivent être prises en compte.

Une durée appropriée de *wash out* entre les traitements doit être définie et justifiée dans le protocole afin de contrôler l'impact de tout effet résiduel.

Le recours à ce type d'étude doit être justifié et étayé par des données publiées.

Il existe deux modèles pharmacodynamiques différents qui peuvent être pris en compte dans l'étude de l'efficacité thérapeutique équivalente des ICS.

Un modèle pharmacodynamique pour tester l'équivalence thérapeutique en termes d'efficacité est le modèle de bronchodilatation/évaluation de l'amélioration de la fonction des voies respiratoires. Dans ces études, les patients recrutés doivent avoir une marge d'amélioration démontrable de la fonction pulmonaire pour répondre différemment aux deux doses/concentrations du corticostéroïde inhalé et doivent être symptomatiques.

La population incluse doit être sensible aux corticostéroïdes inhalés et être une population aussi homogène que possible, afin de réduire la variabilité et d'augmenter la puissance de détection d'une relation dose-réponse significative et d'obtenir une estimation de la différence entre les formulations en ce qui concerne la fonction pulmonaire avec un Intervalle de confiance.

Avec les deux modèles, et chez les adultes et les enfants, les scores des symptômes, le pourcentage de jours sans symptômes, la fréquence d'utilisation des médicaments de secours et les exacerbations doivent être enregistrés comme critères d'évaluation secondaires. D'autres variables d'efficacité qui peuvent être prises en compte comprennent l'oxyde nitrique expiré (eNO) et les éosinophiles des expectorations, les questionnaires validés sur la qualité de vie (QoL) et les mesures validées des effets rapportés par les patients (PROMs).



<b>Efficacité :</b>	
Adulte	<p><b>Étude de bronchodilatation :</b></p> <p>La principale variable d'efficacité doit être une mesure de la fonction pulmonaire et, de préférence, un FEV<sub>1</sub> mesuré régulièrement, si possible quotidiennement à domicile. Le débit expiratoire maximal (PEF) doit être mesuré et enregistré quotidiennement à domicile en tant que variable d'efficacité secondaire. Si la mesure régulière du FEV<sub>1</sub> à domicile n'est pas possible, le PEF matinal mesuré et enregistré quotidiennement à domicile doit être accepté comme principale variable d'efficacité. Les mesures du FEV<sub>1</sub> au moins toutes les deux semaines en clinique doivent toujours être incluses comme variable d'efficacité secondaire.</p> <p><b>Etude de bronchoprotection:</b></p> <p>Il existe moins d'expérience avec le modèle de bronchoprotection. Cette méthode alternative comparerait les corticostéroïdes inhalés après une administration chronique. Chez l'adulte, la principale variable d'efficacité est le changement observé dans la concentration ou la dose provocatrice, par exemple, d'adénosine monophosphate (AMP), qui produit une baisse de 20 % du FEV<sub>1</sub> (PC<sub>20</sub>FEV<sub>1</sub>AMP ou PD<sub>20</sub>FEV<sub>1</sub>AMP). Il doit être démontré que la conception de l'étude est sensible à la dose et doit intégrer au moins deux doses/concentrations du test et du produit de référence. Chaque niveau de dose du test et du produit de référence doit être inhalé pendant au moins 4 semaines, sauf justification contraire.</p>
Enfant	<p><b>Étude de bronchodilatation :</b></p> <p>Chez les enfants âgés de 6 ans et plus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La principale variable d'efficacité doit également être une mesure de la fonction pulmonaire, le FEV<sub>1</sub> mesuré et enregistré quotidiennement à la maison si possible, sous la supervision d'un parent ou d'un soignant est la principale variable de choix.</li> <li>▪ Si une mesure régulière du FEV<sub>1</sub> à domicile n'est pas possible, le PEF matinal mesuré et enregistré quotidiennement à domicile peut être accepté comme variable d'efficacité principale, avec des mesures du FEV<sub>1</sub> au moins toutes les deux semaines en clinique comme variable secondaire.</li> <li>▪ Si le PEF n'est pas la variable d'efficacité principale, ce paramètre doit toujours être mesuré et enregistré quotidiennement à domicile en tant que variable d'efficacité secondaire.</li> <li>▪ Le FEV<sub>1</sub> mesuré au moins toutes les deux semaines en clinique doit toujours être inclus comme variable d'efficacité secondaire, quelle que soit la variable principale (FEV<sub>1</sub> ou PEF) utilisée.</li> <li>▪ L'utilisation du PEF comme variable primaire doit toujours être justifiée.</li> </ul> <p>Chez les enfants d'âge préscolaire :</p>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La spirométrie est réalisable chez les enfants âgés de 3 à 6 ans, bien que le FEV<sub>0,5</sub> ou le FEV<sub>0,75</sub> puissent être une meilleure mesure que le FEV<sub>1</sub> (la littérature doit être revue en particulier en ce qui concerne les critères d'acceptation des données, la déclaration des données et la répétabilité),</li> <li>▪ sRaw mesuré par pléthysmographie ou d'autres méthodes validées, associé à des scores de symptômes cliniques, peut être utilisé chez les enfants âgés de 2 à 6 ans).</li> </ul> <p>Une justification doit toujours être fournie pour étayer les variables d'efficacité choisies.</p> <p>La durée des périodes de traitement doit être d'au moins huit (sinon douze) semaines, toute période de traitement plus courte doit être justifiée.</p> <p>La population étudiée doit être représentative de la population cible.</p> <p><b>Étude de bronchoprotection :</b></p> <p>Chez les enfants de 6 ans et plus, la provocation à la méthacholine, par exemple, peut être utilisée pour évaluer le changement dans l'hyperactivité des voies respiratoires ; la variable principale est le changement observé dans PC20FEV<sub>1</sub> ou PD20FEV<sub>1</sub> (voir la section 6.2.2.2 ci-dessus et la section 9 ci-dessous). Chez l'enfant d'âge préscolaire, un défi à l'air froid et sec ou une hyperventilation eucapnique peuvent être utilisés ; la variable principale est le pourcentage de variation par rapport à la ligne de base de sRaw (tel que mesuré par pléthysmographie). D'autres points finaux validés peuvent également être utilisés. La population étudiée doit être représentative de la population cible mais avec le recrutement de patients souffrant d'asthme léger et d'hyperactivité bronchique connue.</p> <p>Le recours à ce type d'étude doit être justifié et étayé par des données publiées. Quelle que soit la variable d'efficacité principale choisie, elle doit être validée et justifiée en fonction de sa sensibilité pour détecter les différences entre les doses de l'ICS.</p>
<b>Sécurité</b>	
Adulte	<p>Une sécurité équivalente doit être démontrée. Une surveillance appropriée de l'innocuité dans le cadre des études d'efficacité thérapeutique doit inclure l'enregistrement des effets indésirables locaux et de tout signe de bronchospasme paradoxal ainsi que l'évaluation des effets systémiques.</p> <p>La sécurité systémique doit être démontrée par l'équivalence pharmacocinétique chez l'adulte (si cela est possible et cela dépendra du médicament et de la qualité du test). Si la sécurité ne peut pas être évaluée de cette manière, l'évaluation de la sécurité systémique après l'inhalation de la dose quotidienne totale maximale recommandée du ICS, ainsi que l'évaluation d'une dose plus faible, régulièrement au fil du temps, par la mesure des paramètres pharmacodynamiques liés aux paramètres pharmacocinétiques seront requis.</p> <p>L'opinion actuelle en ce qui concerne l'évaluation pharmacodynamique des effets systémiques des ICS chez les adultes consiste à évaluer l'effet sur l'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien(HPA). La méthode pharmacodynamique préférée pour évaluer l'axe HPA est l'évaluation répétée de la</p>



	variation par rapport à la valeur initiale du cortisol plasmatique sur 24 heures, mesurée par l'AUC (en tant que variable principale) et la Cmax. La durée du traitement dans une telle étude doit être justifiée et doit garantir que l'état d'équilibre a été atteint afin que les effets systémiques potentiels des ICS, à la fois le test et la référence, puissent être évalués et comparés. L'étude doit être réalisée chez des patients asthmatiques et toutes les mesures doivent être effectuées dans un environnement contrôlé et entièrement testé (et pour y parvenir, les patients doivent être hospitalisés les jours où les évaluations sont effectuées).
Enfant	La sécurité systémique chez les enfants doit être démontrée en effectuant soit : <ul style="list-style-type: none"> <li>• deux tests pharmacodynamiques de sécurité – une évaluation des effets systémiques des ICS sur l'axe HPA et une évaluation de la croissance (à l'aide d'un marqueur de substitution).</li> </ul> ou <ul style="list-style-type: none"> <li>• une évaluation pharmacocinétique si possible et si justifiable (la substance active doit être mesurée dans le plasma).</li> </ul> Quelles que soient les méthodes d'évaluation des effets systémiques des CSI utilisées chez l'adulte ou l'enfant, elles doivent être discutées de manière approfondie et justifiées dans le dossier soumis.

### **III.3. Produits combinés :**

Pour les produits en association fixe de substances actives connues, pour lesquels il existe des produits de référence, l'équivalence thérapeutique doit être démontrée pour chacune/toutes les substances actives d'un produit en association fixe et la conception de l'étude dépendra des substances actives spécifiques contenues dans la combinaison.

Par exemple, l'efficacité et la sécurité de l'association d'un ICS et d'un LABAs pourraient être étudiées dans une étude dans laquelle des mesures capables d'évaluer séparément les deux principes actifs de l'association sont incluses (des variables co-primaires en ce qui concerne l'efficacité devront être définies). La conception de l'étude doit inclure deux doses de chaque produit combiné (le produit test et le produit combiné de référence) afin de montrer une relation dose-réponse statistique significative.

En outre, l'établissement de l'équivalence thérapeutique pour les combinaisons de ICS et de LABAs pourrait se faire au moyen d'études distinctes évaluant chaque principe actif. L'efficacité du composant LABA peut être évaluée après l'inhalation d'une dose unique par la mesure de la bronchodilatation sur au moins 80 % de la durée d'action ou par des études de provocation bronchique; l'efficacité de la composante ICS dépendra de l'étude d'inhalations à doses multiples au fil du temps.

Pour les nouveaux produits à association fixe sans produit de référence approuvé, l'inclusion d'un bras de traitement supplémentaire dans lequel les patients recevraient le composant ICS seul est nécessaire. Le groupe de traitement ICS seul pourrait recevoir la même dose de corticostéroïde que dans le produit combiné ou bien recevoir une dose plus élevée.



L'évaluation de la sécurité des produits combinés s'effectue comme pour les substances actives uniques (décrites ci-dessus).

Chez les enfants, le développement de produits combinés doit être tel que décrit ci-dessus, sauf justification contraire.

- Associations co-conditionnées :

Dans le cas d'une thérapie combinée bien établie, une association co-conditionnée peut être justifiée par une meilleure observance du traitement par rapport à la même thérapie administrée sous forme de substances actives distinctes, chacune administrée via un dispositif distinct. Cependant, la pertinence clinique de cette observance améliorée doit être étudiée de manière adéquate et prouvée dans la population revendiquée.

#### **IV. Essais cliniques et changement de spécifications pharmaceutiques :**

Les spécifications des produits pharmaceutiques doivent être établies sur la base des données pharmaceutiques provenant des lots utilisés dans les études cliniques. Toute modification de ces spécifications (par exemple, dose de particules fines) doit également être basée sur les données des lots cliniques.

Un élargissement des limites de spécification cliniquement pertinentes ne peut être soutenu ultérieurement, lorsque l'équivalence thérapeutique a été démontrée à la suite de la réalisation d'études cliniques appropriées, sans que cela puisse affecter les conclusions tirées du programme clinique.

#### **V. Maladie pulmonaire obstructive chronique :**

Si des études cliniques sont réalisées chez des patients atteints de BPCO, les propositions d'études évoquées ci-dessus pourraient ne pas être appropriées. Les points à prendre en considération sont décrits dans les lignes directrices spécifiques à la BPCO.

#### **VI. Sécurité des nouveaux excipients :**

Des problèmes de sécurité potentiels peuvent survenir, à la fois en raison de l'utilisation de nouveaux excipients pour lesquels la sécurité chez l'homme après inhalation n'a pas été étudiée auparavant, et également en raison de toute interaction possible entre ces nouveaux excipients et les substances actives du médicament, interactions qui pourraient accroître la toxicité de la substance active.

Un changement dans les excipients peut entraîner des changements dans les modèles de déposition pulmonaire des médicaments qui pourraient affecter l'absorption et la sécurité systémique.

Une évaluation toxicologique complète chez l'animal doit être réalisée pour chaque nouvel excipient, mais ces données ne supprimeront pas la nécessité d'études cliniques de sécurité chez l'homme.

L'objectif d'un programme de sécurité dans cette situation est double :



- Déterminer la sécurité d'un nouvel excipient dans un médicament formulé.
- Evaluer les interactions qui peuvent survenir entre une substance médicamenteuse active et un nouvel excipient ou un nouveau mélange d'excipients et qui pourraient entraîner des modifications dans la sécurité du médicament.

L'évaluation d'un nouvel excipient ou d'un nouveau mélange d'excipients ne doit être abordée qu'une seule fois, mais l'évaluation des interactions sera requise pour chaque substance médicamenteuse combinée avec ce nouvel excipient ou ce nouveau mélange d'excipients. Évidemment, si des changements dans l'absorption ou l'innocuité systémique sont observés dans ces études d'interaction, ces changements devront être quantifiés et une évaluation de l'innocuité à long terme du médicament avec ce nouvel excipient ou ce nouveau mélange d'excipients peut être nécessaire.

Un changement d'excipient ou de mélange d'excipients nécessitera une évaluation plus approfondie de la sécurité à long terme.

## **VII. Enfants et adolescents :**

Dans le cas d'un nouveau dispositif d'inhalation qui n'a pas encore été approuvé pour les enfants, des données sur la facilité d'utilisation doivent être fournies (section IX). Les caractéristiques du dispositif d'administration peuvent être telles que le dispositif est plus difficile à utiliser pour un enfant que pour un adulte et, par conséquent, l'enfant est moins capable d'utiliser correctement le dispositif, ou il peut utiliser le dispositif différemment d'un adulte. De telles différences dans la manipulation du produit par un enfant peut entraîner une modification du rapport bénéfice/risque chez l'enfant par rapport à celui observé chez l'adulte.

Dans le cas où il a été démontré que le dispositif peut être correctement manipulé et vidé par des enfants et que les critères in vitro pour l'ET sont tous remplis (voir section 1.1, ci-dessus), la limite d'âge pour le produit test pourrait être fixée au même niveau que le produit de référence sans données ou justifications supplémentaires. Dans le cas de pMDIs, la comparaison doit être faite avec le même espaceur pour les produits test et de référence.

Les données pharmacocinétiques générées chez les adultes sont jugées applicables à l'appui de l'ET pour les adolescents (>12 ans) sans autre justification. Si le produit de référence a une limite d'âge inférieure à 12 ans, le demandeur doit justifier que les résultats de l'étude pharmacocinétique chez les adultes peuvent être extrapolés à la population pédiatrique. Une condition préalable à l'extrapolation des données pharmacocinétiques des adultes est néanmoins qu'une dépendance similaire au débit a été démontrée (section II.1.2.1) ou qu'une étude PK supplémentaire a été fournie pour étudier l'exposition à un faible débit inspiratoire (section II.2.3.2)



## **VIII.Considérations supplémentaires :**

### **VIII.1. Espaceurs**

Les espaceurs doivent être disponibles pour être utilisés avec tous les inhalateurs pressurisés à doses mesurés (pMDI). Ils doivent être toujours envisagés lorsqu'un inhalateur pMDI est utilisé par un enfant et pourraient également faciliter l'administration par les adultes. Des données appropriées à l'appui de l'utilisation d'un espaceur nommé spécifique avec un pMDI contenant une substance active spécifique ou une combinaison spécifique de substances actives doivent être incluses dans le dossier. Ainsi, pour les pMDI, les données présentées pour démontrer l'ET devraient être effectuées avec et sans espaceur nommé. Le cas échéant, il convient d'utiliser l'espaceur recommandé dans le RCP du produit de référence.

Si l'espaceur doit être remplacé ultérieurement par un autre espaceur alternatif, les données appropriées doivent être présentées. Deux études doivent être menées avec l'espaceur. Une étude doit être réalisée pour comparer la distribution aérodynamique de la taille des particules (APSD) à un débit de 30 L/min avec un délai de 2 secondes. La dose délivrée par respiration de marée (tidal breathing) doit être comparée dans une étude distincte en utilisant le modèle respiratoire le plus sensible pertinent, comme décrit dans Ph Eur 2.9.44.

Dans le cas où l'on démontre l'ET à l'aide des données in vitro pour l'une des comparaisons avec ou sans espaceur, mais pas pour les deux comparaisons, il suffit d'effectuer une étude pharmacocinétique pour l'ET de l'autre comparaison qui n'a pas été démontré par des données in vitro.

Dans les cas où des études pharmacocinétiques doivent être effectuées avec et sans espaceur et avec et sans blocage au charbon actif, l'étude avec espaceur et avec le charbon actif pourrait être abandonnée s'il est suffisamment justifié que l'espaceur élimine la fraction déposée dans la gorge.

### **VIII.2. Produits pour nébulisation**

Cette ligne directrice s'applique également aux produits pour nébulisation, bien qu'il soit reconnu que les performances de ces produits dépendent fortement du nébuliseur utilisé. En ce qui concerne les espaceurs, les données doivent être présentées pour au moins un nébuliseur nommé. Néanmoins, lorsque les solutions ou les suspensions pour nébulisation ont la même composition qualitative et quantitative que le produit de référence, la comparaison de l'APSD peut être écartée si d'autres paramètres physico-chimiques, y compris la taille des particules et la forme polymorphe de la substance active des suspensions pour nébulisation, s'avèrent équivalents.

### **VIII.3. Supra biodisponibilité**

En cas de suprabiodisponibilité locale, c'est-à-dire si le produit test présente une étendue de dépôt pulmonaire sensiblement plus importante que celle du produit de référence, une reformulation à une dose plus faible peut être envisagée, suivie d'études pharmacocinétiques démontrant une ET entre le produit test reformulé et le dosage correspondant du produit de



référence. Dans ce cas, cependant, le risque potentiel d'erreurs de médication doit être pris en compte, car la dose mesurée ou délivrée telle que indiquée sur l'étiquette diffère à celle du produit de référence. Au besoin, des mesures supplémentaires doivent être fournies pour minimiser le risque.

#### **VIII.4. Produits combinés fixes**

Dans le cas d'un produit combiné fixe de substances actives connues, l'ET doit être démontré pour chaque substance active individuelle. En supposant qu'une substance active répond aux critères in vitro d'ET et que l'autre substance active échoue, les deux substances doivent être évaluées dans la ou les études pharmacocinétiques et remplir les critères relatifs à l'ET. Toutefois, il ne serait pas nécessaire de mener une étude supplémentaire avec du charbon actif si l'administration de charbon actif n'est nécessaire que pour la substance pour laquelle une équivalence in vitro a été démontrée.

#### **IX. Études d'utilisabilité :**

Pour les médicaments dont le dispositif médical et/ou la partie du dispositif et le produit médicamenteux constituent un produit intégral non réutilisable (ci-après dénommé « produit intégral »), une étude formelle d'utilisabilité (également appelée « étude du facteur humain ») peut être requise pour démontrer que l'utilisation du produit médicamenteux intégral est sûre et efficace par la population d'utilisateurs prévue, comme indiqué dans « la directive relative à la documentation sur la qualité pour les médicaments utilisés avec un dispositif médical » (EMA/CHMP/QWP/BWP/259165/2019),

Les participants à l'étude doivent être recrutés de manière à inclure un certain nombre de groupes d'utilisateurs distincts, y compris des patients asthmatiques et les patients atteints de BPCO (adultes et, le cas échéant, enfants et adolescents) et les soignants, au sein desquels doit figurer à la fois des utilisateurs n'ayant jamais utilisé le produit de référence et des utilisateurs expérimentés. Un minimum de 15 participants doit être recruté dans chaque groupe d'utilisateurs distinct.

Le recrutement des participants à ces études doit viser à être représentatif de la population d'utilisateurs visée, en tenant compte des tendances générales de la population (p.ex. gauchers, personnes âgées, patients ayant des difficultés de coordination manuelle tel que les patients arthritiques...).

Le protocole de l'étude doit demander aux participants de simuler l'utilisation du nouveau dispositif pour délivrer des doses comme dans une utilisation normale (les inhalateurs doivent être vides et les participants ne doivent pas être invités à inhaler). L'exercice doit comprendre le désemballage d'un nouvel inhalateur du pack-patient, la simulation de l'administration de la première dose, à travers le stockage prévu de l'inhalateur. Les participants doivent simuler l'administration d'autres doses afin d'évaluer l'interface utilisateur avec l'inhalateur tout au long de sa durée de vie. Les domaines d'intérêt doivent inclure la garantie de la compréhension par l'utilisateur des caractéristiques clés du dispositif. Des critères d'acceptation clairs doivent être détaillés et justifiés dans le protocole pré-spécifié.



Les résultats de cette étude sommative d'utilisabilité doivent être présentés dans un rapport d'utilisabilité, qui doit inclure les détails tels que l'utilisation prévue, les risques observés et les résultats de l'étude, ainsi que ses annexes correspondantes, y compris le protocole de l'étude.

## **X.Documentation :**

L'étude doit contenir les informations complètes sur les attributs de qualité critiques de la ou (des) substance(s) actives (s) et du produit pharmaceutique testé (s) et autant d'informations que possible sur le produit de référence, y compris, mais sans s'y limiter, la structure cristalline et la forme polymorphique, la pureté énantiomérique, la distribution granulométrique ainsi que toute information sur la biodisponibilité ou les problèmes de bioéquivalence de la ou des substances actives ou du produit de référence, y compris les enquêtes bibliographiques et les études réalisées par le promoteur. Tous les protocoles et rapports d'étude doivent être fournis.

Les informations sur les méthodes d'essai validées doivent être détaillées de manière appropriée, conformément aux directives et politiques réglementaires en vigueur.

Le format du rapport doit inclure des présentations tabulaires et graphiques montrant les résultats individuels et moyens, ainsi que des statistiques sommaires.

Le rapport doit inclure tous les excipients, leurs différences qualitatives et, le cas échéant, quantitatives entre les produits testés et les produits de référence.

Une description complète des méthodes analytiques employées, y compris la validation et la qualification des paramètres analytiques, doit être fournie.

Une description détaillée de toutes les méthodes d'essai et de tous les milieux, y compris les informations sur les lots du test et de référence [dose unitaire (concentration et dosage), numéro de lot, date de fabrication lorsqu'elle est connue, date de péremption et taille du lot]

Pour la soumission des données relatives aux études d'équivalence thérapeutique des produits test et référence, ils doivent être présentés en détail sous forme de tableaux comparatifs.



## **XI. Références :**

- 1) EMEA/CHMP/QWP/49313/2005corr: Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products;
- 2) EMA/ CPMP/ EWP/4151/00/Rev1/2009/ 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) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents.
- 3) EMA/ CHMP/ 101453/2024/ Guideline on the requirements for clinical demonstrating therapeutic equivalence between inhaled products for asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).
- 4) FDA/Guidance for industry on Bioavailability and Bioequivalence Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action (draft 2003).
- 5) FDA/Specific Guidances of inhalation and nasal medicinal products for demonstration of therapeutic equivalence.
- 6) CPMP/EWP/239/95: Note for Guidance on the Clinical Requirements for Locally Applied, Locally Acting Products Containing Known Constituents;



### **XIII. Liste des abréviations :**

BE : bioéquivalence.

ET : l'équivalence thérapeutique.

PIO: Produits ou médicaments inhalés par voie orale.

BPCO: broncho-pneumopathie chronique obstructive.

DE: d'une décision d'enregistrement.

DPI: Dry Powder Inhalers ou inhalateurs de poudres sèches.

pMDI : inhalateurs des aérosols à doses mesurées pressurisés.

MDI : Metered Dose Inhalers ou inhalateurs des aérosols à doses mesurées non pressurisés.

PK: études pharmacocinétiques.

PD: études pharmacodynamiques.

EMA : L'Agence européenne des médicaments.

Ph Eur : Pharmacopée européenne.

USP : United States Pharmacopeia ou pharmacopée américaine.

APSD: aerodynamic particle size distribution ou la distribution aerodynamique de la taille des particules.

CAU: Contenu d'actionnement unique.

DDM : doses délivrées moyennes.

UDD : uniformité de la dose délivrée.

FPD/MPF: dose des particules fines ou masse des particules fines.

FPF: Fraction des particules fines.

C<sub>max</sub> : la concentration maximale plasmatique.

T<sub>max</sub> : temps d'atteinte de la concentration maximale C<sub>max</sub>.

AUC : l'aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps.

IVIVC : corrélation in vitro in vivo.

DSP : distribution de la taille des particules.

AMP : adénosine monophosphate.

LLOQ : Lower Limit of Quantification ou limite inférieure de quantification.



SABAs : les agonistes des récepteurs adrénérgiques  $\beta_2$  à courte durée d'action

LABAs : les agonistes des récepteurs adrénérgiques  $\beta_2$  à action prolongée.

FEV : Forced Expiratory Volume ou Volume Expiratoire Forcé.

ECG : électrocardiogramme

L'intervalle QT : est le temps mesuré entre le début de l'onde Q (début de la dépolarisation des ventricules) et la fin de l'onde T (fin de la repolarisation des ventricules).

ICS : glucocorticoïdes inhalés.

eNO : l'oxyde nitrique expiré.

QoL : Quality of Life ou qualité de vie.

PROMs : Patient-Reported Outcome Measures, ou les mesures validées des effets rapportés par les patients.

HPA: hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien.

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit.