

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Carbamazepine, een natriumkanalblokker, is een anticonvulsivum.

De aanvrager heeft voor Carbamazepine Tillomed 200 mg en 400 mg tabletten met verlengde afgifte een aanvraag ingediend overeenkomstig artikel 10, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG. Het referentiegeneesmiddel is Tegretol, tabletten met verlengde afgifte van 200 mg en 400 mg, van Novartis Pharmaceuticals UK Limited.

De voorgestelde indicaties zijn epilepsie (gegeneraliseerde tonisch-klonische en partiële aanvallen) bij pas gediagnosticeerde patiënten met epilepsie en bij patiënten die hun huidige anticonvulsieve therapie niet onder controle hebben of niet kunnen verdragen, paroxysmale pijn van trigeminusneuralgie en profylaxe van manisch-depressieve psychosen bij patiënten die niet reageren op lithiumtherapie.

Het onderzochte product is een formulering van carbamazepine met verlengde afgifte die is ontwikkeld met het doel de piek-tot-dalfluctuatie te verminderen (sterker afgevlakte curve met verminderde fluctuatie en verlengd doseringsinterval) teneinde doorbraakaanvallen bij patiënten tegen te gaan.

Om de bio-equivalentie aan te tonen, heeft de indiener van het verzoek vier bio-equivalentiestudies ingediend waarbij de hoogste concentratie (400 mg) carbamazepine met verlengde afgifte werd vergeleken met het referentiemiddel Tegretol 400 mg. Het 90%-BI van de acceptatie-intervallen is vooraf bepaald op 80,00-125,00% voor C_{max} en 90,00-111,11 % voor AUC_{0-t} (oppervlakte onder de concentratie-tijd-curve) en de verkregen resultaten zijn in overeenstemming met de vooraf vastgestelde criteria.

Het richtsnoer voor het onderzoek naar bio-equivalentie (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1) bevat de aanbeveling dat voor geneesmiddelen met een kleine therapeutische index (narrow therapeutic index-NTI) en voor geneesmiddelen waarvoor C_{max} van bijzonder belang is voor de veiligheid, de werkzaamheid of het monitoren van het geneesmiddelniveau kleinere acceptatiebereiken van 90,00-111,11% voor C_{max} moeten worden gehanteerd.

Tijdens de CMDh-procedure heeft een van de betrokken lidstaten, het VK, bezorgdheid geuit over het bereik voor de acceptatiecriteria voor bio-equivalentie voor C_{max} van de formulering carbamazepine met verlengde afgifte. Het VK was van mening dat het acceptatiebereik voor het onderzoek naar bio-equivalentie voor carbamazepine in overeenstemming met de richtlijn voor onderzoek naar bio-equivalentie moet worden aangescherpt tot 90 - 111,11% voor zowel de AUC als de C_{max} , op grond van het feit dat carbamazepine een NTI-anti-epilepticum is met een complex farmacokinetisch (PK) profiel. In dit verband was het VK van mening dat de bio-equivalentie van het testproduct met het referentiegeneesmiddel niet is aangetoond, aangezien alle onderzoeken met voeding als mislukt werden beschouwd voor C_{max} .

In het licht van de bovenstaande zorgen was het VK bovendien van mening dat patiënten die carbamazepine krijgen zorgvuldig getitreerd worden tot een optimale dosis, en als er een wijziging nodig is, deze moet worden aangebracht met bio-equivalente producten. Daarom werd aangevoerd dat het essentieel is om voor zowel C_{max} als de AUC strengere acceptatielimiten te hanteren.

Over het algemeen kon tijdens de CMDh-procedure geen overeenstemming worden bereikt over de vraag of de conventionele (80-125%) of de strengere (90-111,11%) acceptatiecriteria voor bio-equivalentie moeten worden gebruikt voor de C_{max} van de formuleringen van carbamazepine met verlengde afgifte, zodat de kwestie werd doorverwezen naar het CHMP.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP

De aanvrager diende vier bio-equivalentieonderzoeken en literatuuronderzoek in om het gebruik van de bredere acceptatiebereiken voor C_{max} te rechtvaardigen.

Uit het literatuuronderzoek bleek dat de doseringsvorm met onmiddellijke afgifte van carbamazepine en andere anti-epileptica (AED's) grote fluctuaties vertoont in piek-tot-dal plasmaconcentraties die resulteren in doorbraakaanvallen en andere bijwerkingen. Daarentegen minimaliseerden formuleringen met verlengde afgifte van AED's, waaronder carbamazepine, de pieken in maximale plasmaconcentraties (C_{max}) bij steady-state en resulteerden zij in verminderde bijwerkingen als gevolg van een verlaging van de doseringsfrequentie en een afgevlakte plasmaconcentratiecurve. Uit directe farmacokinetische vergelijkende studies tussen formuleringen met onmiddellijke afgifte en formuleringen met verlengde afgifte is gebleken dat dosisgenormaliseerde formuleringen met verlengde afgifte niet altijd bio-equivalent zijn aan hun tegenhangers met onmiddellijke afgifte, maar dat de meeste formuleringen met verlengde afgifte een lagere fluctuaties-index hebben in vergelijking met de versies met onmiddellijke afgifte. Dit heeft geleid tot gelijkmatigere concentratie-tijd diagrammen.^{1 2 3} De aanvrager heeft ook een systematische Cochrane-review ingediend⁴ waarin het farmacokinetische gedrag van IR- versus ER-formulering van carbamazepine wordt samengevat. Hieruit blijkt dat formuleringen en suspensie met onmiddellijke afgifte bij piek-dalconcentraties een 2,5 maal grotere fluctuaties vertonen dan de formulering van carbamazepine met verlengde afgifte.

Over het algemeen is voldoende aangetoond dat de formuleringen met verlengde afgifte de pieken in maximale plasmaconcentraties kunnen minimaliseren en schommelingen in plasmaspiegels kunnen verminderen, waardoor doorbraakaanvallen kunnen worden tegengegaan.

Het CHMP hield ook rekening met richtsnoer voor het onderzoek naar en bio-equivalentie, waarin wordt gesteld dat het niet mogelijk is een reeks criteria te definiëren om geneesmiddelen in te delen als geneesmiddelen met een kleine therapeutische index (NTID's) en dat er per geval moet worden beslist of een werkzame stof een NTID is op basis van overwegingen, en het wees erop dat carbamazepine niet unaniem geïndiceerd is als NTI-medicijn.

Op basis van de eigenschappen van de carbamazepine-formulering met verlengde afgifte, de ingediende klinische onderzoeken, de literatuurgegevens over het farmacokinetische profiel van carbamazepine en het advies van de werkgroep voor het centrale zenuwstelsel die in het kader van de CMDh-procedure werd geraadpleegd, concludeerde het CHMP dat carbamazepine niet wordt beschouwd als een NTI met C_{max} van groot belang en dat deze conclusie in sterkere mate van toepassing is op de carbamazepine-formuleringen met verlengde afgifte. Voor de formuleringen met verlengde afgifte is de AUC belangrijker en is toepassing van strikte criteria voor C_{max} niet essentieel.

Gezien alle beschikbare gegevens is het CHMP van mening dat de standaard bio-equivalentiecriteria van 80,00-125,00% voor C_{max} geschikt zijn voor de beoordeling van bio-equivalentie tussen test- en referentieproduct. De waargenomen verschillen in C_{max} tussen de producten in de ingediende bio-equivalentieonderzoeken vallen binnen de vooraf gedefinieerde grenswaarden voor bio-equivalentie en vormen geen potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid. Bijgevolg is de bio-equivalentie tussen Carbamazepine Tillomed 200/400 mg tabletten met verlengde afgifte en Tegretol tabletten met verlengde afgifte 200 mg en 400 mg voldoende aangetoond. De baten-risicoverhouding van

1 Double-blind crossover comparison of Tegretol-XR and Tegretol in patients with epilepsy. *Neurology*, 1995, 45:1703-1707.

2 Garnett e.a. Pharmacokinetic Evaluation of Twice-Daily Extended-Release Carbamazepine (CBZ) and Four-Times-Daily Immediate-Release CBZ in Patients with Epilepsy. *Epilepsia*, 1998, 39(3):274-279.

3 Canger e.a. Conventional vs controlled-release carbamazepine: a multicentre, double-blind, cross-over study. *Acta Neurol Scand* 1990, 82:9-13.

4 Ilo E. Leppik en Collin A. Hovinga. Extended-release antiepileptic drugs: A comparison of pharmacokinetic parameters relative to original immediate-release formulations, *Epilepsia*, 2013, 54(1):28-35.

Carbamazepine Tillomed 200/400 mg tabletten met verlengde afgifte wordt als positief beschouwd en daarom beveelt het CHMP aan een vergunning te verlenen voor het in de handel brengen ervan.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- Het comité heeft de verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG in aanmerking genomen.
- Volgens het comité bevatten de onderzoeken naar bio-equivalentie en het literatuuronderzoek dat werd ingediend door de aanvrager in verband met de aangevoerde bezwaren aanwijzingen voor een mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid.
- Het comité heeft het advies van de in het kader van de CMDh-procedure geraadpleegde werkgroep voor het centrale zenuwstelsel in aanmerking genomen.
- Het comité was van mening dat de standaard bio-equivalentiecriteria van 80,00-125,00% voor C_{max} moeten worden toegepast voor de beoordeling van de bio-equivalentie tussen test- en referentieproduct.
- Het comité is van mening dat de bio-equivalentie tussen Carbamazepine Tillomed 200 mg en 400 mg tabletten met verlengde afgifte en het referentiemiddel (Tegretol tabletten met verlengde afgifte 200 mg en 400 mg) voldoende is aangetoond.

Het comité is derhalve van mening dat de baten-risicoverhouding van Carbamazepine Tillomed 200 mg en 400 mg tablet met verlengde afgifte en verwante namen gunstig is en adviseert daarom dat vergunning(en) worden verleend voor het in de handel brengen van de geneesmiddelen die in bijlage I van het CHMP-advies worden genoemd. De productinformatie blijft zoals de definitieve versie die werd overeengekomen tijdens de procedure van de Coördinatiegroep als vermeld in bijlage III bij het advies van het CHMP.