

Bijlage I

Lijst met namen, farmaceutische vorm, sterkten van de geneesmiddelen, toedieningsweg, aanvrager in de lidstaten

<u>Lidstaat EU/EER</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 8 mg Retardtabletten	8 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Oostenrijk	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 16 mg Retardtabletten	16 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Oostenrijk	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 24 mg Retardtabletten	24 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Tsjechië	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 8 mg	8 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Tsjechië	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 16 mg	16 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Tsjechië	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 24 mg	24 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Denemarken	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	8 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Denemarken	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	16 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik

<u>Lidstaat EU/EER</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Denemarken	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	24 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Finland	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	8 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Finland	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	16 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Finland	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	24 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Ierland	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 8 mg prolonged- release tablets	8 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Ierland	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 16 mg prolonged- release tablets	16 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Ierland	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 24 mg prolonged- release tablets	24 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Portugal	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	8 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Portugal	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	16 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Portugal	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	24 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik

<u>Lidstaat EU/EER</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasiennaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Slowakije	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	8 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Slowakije	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 16 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	16 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Slowakije	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 24 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	24 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Spanje	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 8 mg comprimidos de liberación prolongada	8 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Spanje	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 16 mg comprimidos de liberación prolongada	16 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Spanje	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 24 mg comprimidos de liberación prolongada	24 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor weigering

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Galantamine STADA en verwante namen (zie bijlage I)

- Kwesties inzake bio-equivalentie

Deze procedure betreft een hybride toepassing (ingediend onder artikel 10, lid 3 van Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd) van galantaminebevattende tabletten met verlengde afgifte. Het referentiemiddel is Reminyl 8 mg/16 mg en 24 mg in de vorm van capsules met verlengde afgifte.

Het werkzame bestanddeel galantamine, een tertiaire alkaloïde, is een selectieve, competitieve en reversibele remmer van acetylcholinesterase (AChE). Het is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van lichte tot matig ernstige dementie van het alzheimertype.

Om bio-equivalentie vast te stellen van de tabletten Galantamine STADA met verlengde afgifte met het referentiemiddel Reminyl-capsules met verlengde afgifte zijn er drie onderzoeken met enkelvoudige dosis en één onderzoek bij steady-state uitgevoerd.

De drie onderzoeken met enkelvoudige dosis werden uitgevoerd met de sterkten 8 mg en 16 mg:

- een onderzoek met een enkelvoudige dosis van 8 mg onder nuchtere omstandigheden;
- een onderzoek met een enkelvoudige dosis van 16 mg onder nuchtere omstandigheden;
- een onderzoek met enkelvoudige dosis van 16 mg na een vetrijke maaltijd.

Uit onderzoeken met een enkelvoudige dosis van de formuleringen met 8 mg en 16 mg bleek bio-equivalentie met het referentiemiddel Reminyl (eenmaal daags), niet alleen in het gebruikelijke bio-equivalentiebereik van 80-125%, maar zelfs binnen een smaller bereik van 90-111% voor zowel de AUC_T als C_{max} . Daarbij lag ook de T_{max} voor beide middelen binnen hetzelfde bereik.

Een onderzoek met een enkelvoudige dosis galantamine van 24 mg werd niet als ethisch aanvaardbaar geacht aangezien een dergelijke dosis niet als een eerste dosis aan patiënten wordt gegeven. Gezien de slechte verdraagbaarheid van galantamine bij patiënten en gezonde vrijwilligers werd een onderzoek met een enkelvoudige dosis van 24 mg wel als aanvaardbaar beschouwd mits het volgende onderzoek met meerdere doses, onder meer de 24mg-dosis, werd uitgevoerd:

- een onderzoek bij steady-state met de hoogste sterkte (24 mg) na geleidelijke dosisverhoging (8 mg en 16 mg beide gedurende 4 dagen en toegediend na een lichte maaltijd).

In het protocol van het onderzoek met meerdere doses werden de AUC_T en C_{maxss} na de dosis van 24 mg voorgesteld als de primaire parameters (waarvoor in het gebruikelijke bio-equivalentiebereik bio-equivalentie werd aangetoond), terwijl C_{minss} niet als primaire farmacokinetische parameter werd gedefinieerd. De C_{minss} en piek-dalfluctuaties (PTF) werden als secundaire parameters beschouwd evenals alle farmacokinetische parameters voor de twee andere toegediende sterkten

Het onderzoek met meerdere doses werd opgezet als weerspiegeling van de klinische omstandigheden door optitreren van alle drie de doses. In dit onderzoek werd aan alle criteria voor bio-equivalentie voldaan, met uitzondering van C_{min} , die de aanvrager in eerste instantie berekende als de minimumwaarde die gedurende 24 uur bij steady-state werd geregistreerd.

Daarnaast legde de aanvrager als ondersteunende gegevens ook de waarden over voor de piek-dalfluctuaties (%PTF) voor alle drie de sterkten en een analyse van herhaalde metingen van C_{min} vóór

toediening van de dosis op dag 10, 11 en 12 (d.w.z. met de dosis van 24 mg) van het onderzoek met meerdere doses.

De intra-individuele variatiecoëfficiënt (IS-CV) van de Cminss bleek duidelijk hoger dan de Cmaxss (37,2 % vs. 11,1 % voor de sterkte van 24 mg). De aanvrager legde uit dat voor de berekening van de steekproefgrootte voor het onderzoek met meerdere doses rekening was gehouden met de IS-CV van de onderzoeken met enkelvoudige dosis en dat het onderzoek niet was gepowered voor de hogere IS-CV van Cminss. Het CHMP merkte echter op dat aangezien het onderzoek geen replicatie-opzet had, de IS-CV in feite ook verschillen tussen middelen kan omvatten en geen echte intra-individuele CV is. De hoge CV kan daarom ook gewoon een voldoende groot verschil tussen de werking van de vergeleken middelen weergeven. Tevens werd opgemerkt dat de IS-CV voor de sterkten van 8 mg en 16 mg niet zo hoog was (18% en 25%).

Het CHMP verzocht de aanvrager een gegronde reden te overleggen voor de keuze van de methode voor de berekening van Cmin in het onderzoek bij steady-state en ook te bespreken welke definitie van Cmin het best de kenmerken van verlengde afgifte van het middel zou weergeven en eventuele verschillen tussen het testmiddel en het referentiemiddel zou kunnen aantonen.

Er werden drie definities van Cmin besproken:

- 1) **Cminss** gedefinieerd als de laagste concentratie op een concentratie-tijdcurve bij steady-state binnen één toedieningsinterval inclusief de pre-dosisconcentratie;
- 2) Cminss gedefinieerd als de concentratie vlak voor de 4e dosis (**Cpd**);
- 3) Cminss gedefinieerd als de concentratie 24 uur na de 4e dosis vlak voor toediening van de volgende dosis (**Cdal**).

Rekening houdend met alle gepresenteerde argumenten was het CHMP het erover eens dat de in eerste instantie vooraf gespecificeerde waarden voor Cminss in deze situatie de afgiftekenmerken van het middel het best beschreven. Geen van de 90%-betrouwbaarheidsintervallen voor deze parameter valt echter binnen de standaardgrenzen voor bio-equivalentie.

Het CHMP merkte ook op dat al in eerste instantie beschrijvende gegevens voor Cmin waren gemeld. Zoals blijkt uit het protocol, was Cmin (gedefinieerd als de minimumconcentratie van het geneesmiddel in het toedieningsinterval) vooraf gedefinieerd als secundaire parameter (beschrijvende statistiek) en waren er bij de eerste indiening al beschrijvende gegevens voor Cmin gemeld. Het was duidelijk dat de wijze van berekening van Cmin als Cminss in eerste instantie de voorkeur had en in het definitieve onderzoeksverslag werd voor deze parameter beschrijvende statistiek overgelegd. De twee andere berekeningswijzen (Cpd en Cdal) werden posthoc uitgevoerd nadat duidelijk was geworden dat vooraf gespecificeerde gegevens voor Cminss niet leidden tot aanvaardbare 90%-betrouwbaarheidsintervallen.

Het CHMP was het erover eens dat, hoewel er voor de berekening van Cmin voor middelen met verlengde afgifte momenteel geen expliciete aanbeveling bestaat, aanbevelingen voor middelen met onmiddellijke afgifte niet kunnen worden geëxtrapoleerd naar middelen met verlengde afgifte, die van middelen met onmiddellijke afgifte verschillen wat betreft de vorm van het farmacokinetische profiel. Opgemerkt werd dat hoewel de Cmin en Cdal voor middelen met onmiddellijke afgifte gelijk zouden moeten zijn, ze voor middelen met verlengde afgifte doorgaans verschillen. In geval van formuleringen met verlengde afgifte is de Cmin doorgaans lager dan de Cdal. Bovendien worden, zoals eerder vermeld, de definities van Cpd en Cdal inderdaad posthoc beoordeeld, wat een onaanvaardbare mate van vooringenomenheid introduceert.

Het samenvoegen van de pre-dosisconcentraties (C_{min}) in het onderzoek bij steady-state op dag 10/11/12 als bewijs voor bio-equivalentie in plaats van standaard niet-gepoolde gegevens (replicatie-opzet) werd daarbij door het CHMP eveneens als niet-aanvaardbaar beoordeeld.

De aanvrager betoogde ook dat %PTF in feite een betere parameter is voor de beoordeling van middelen met verlengde afgifte. Het CHMP benadrukte echter paragraaf 5 van de huidige Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms (CPMP/EWP/280/96 corr) van het CPMP, waarin wordt gesteld dat voor het onderzoek bij steady-state het volgende van toepassing is:

“De beoordeling van bio-equivalentie wordt gebaseerd op de AUC_T , C_{max} en C_{min} met toepassing van dezelfde statistische procedures als voor de formuleringen met onmiddellijk afgifte.”

Het CHMP was van mening dat de vereisten van dit richtsnoer duidelijk zijn en dat ze zijn gebaseerd op het principe dat door een afgeleide parameter (zoals %PTF) voor de farmacokinetische beoordeling te gebruiken, een eventueel verschil tussen de middelen minder nauwkeurig wordt aangetoond.

Uit de gepresenteerde resultaten van het enige onderzoek met meerdere doses bij steady-state bleek dat de C_{min} -waarden na het testmiddel waarschijnlijk aanzienlijk lager zijn dan die van het referentiemiddel. Dit is een middel dat kenmerken van verlengde afgifte zou moeten vertonen en daarom is handhaving van toereikende plasmaspiegels een van de belangrijkste parameters gerelateerd aan de geclaimde farmaceutische vorm. Als de C_{min} -waarden van het testmiddel meer lijken te dalen dan van een referentiemiddel, kan men ook een lagere klinische werkzaamheid van het testmiddel verwachten.

Het CHMP was van mening dat de C_{min} met name in bio-equivalentieonderzoeken met meerdere doses als een belangrijke parameter voor de concentratie moet worden gezien en dat aantonen van bio-equivalentie van het grootste belang is. Daarbij was het CHMP het erover eens dat de analysemethode duidelijk in het protocol had moeten worden aangegeven en dat posthocberekeningen van C_{pd} en C_{dal} daarom niet aanvaardbaar waren.

Het CHMP was bovendien van mening dat voor cholinesteraseremmers als galantamine de relatie tussen toegediende dosis en therapeutisch effect niet geheel duidelijk is en daarom worden de resultaten van de bio-equivalentieonderzoeken in deze aanvraag het belangrijkste geacht.

Het CHMP concludeerde dat geen bio-equivalentie is aangetoond en dat de farmacokinetische kenmerken duiden op een inferieure werking van Galantamine STADA tabletten met verlengde afgifte in vergelijking met het referentiemiddel.

Het CHMP was daarom van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Galantamine STADA negatief is en dat geen handelsvergunning dient te worden verleend.

Redenen voor weigering

Overwegende dat

- bio-equivalentie in het onderzoek met meerdere doses niet voldoende is aangetoond;
- de baten-risicoverhouding dan ook niet positief is,

heeft het CHMP geadviseerd geen handelsvergunning te verlenen voor Galantamine en verwante namen (zie bijlage I).