

**Annexe II**  
**Conclusions scientifiques**

## Conclusions scientifiques

La carbamazépine, un agent bloquant des canaux sodiques, est un médicament anticonvulsivant.

Le demandeur a soumis une demande au titre de l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE pour Carbamazépine Tillomed 200 et 400 mg, comprimés à libération prolongée. Le médicament de référence est Tegretol, comprimés à libération prolongée de 200 mg et 400 mg, de Novartis Pharmaceuticals UK Limited.

Les indications proposées incluent l'épilepsie (crises généralisées tonicocloniques et crises partielles) chez les patients ayant reçu un diagnostic récent d'épilepsie et les patients chez lesquels la maladie n'est pas contrôlée ou qui ne peuvent tolérer leur traitement anticonvulsivant actuel, la douleur paroxystique de la névralgie du trijumeau et la prophylaxie des psychoses maniacodépressives chez les patients qui ne répondent pas à un traitement au lithium.

Le produit soumis à évaluation est une formulation de carbamazépine à libération prolongée (LP) qui a été développée dans le but de réduire la fluctuation pic-nadir (courbe plus plane s'accompagnant d'une fluctuation réduite et d'un intervalle posologique plus long), et ainsi réduire les crises convulsives chez les patients.

Pour démontrer la bioéquivalence, le demandeur a présenté quatre études de bioéquivalence comparant le dosage le plus élevé (400 mg) des comprimés de carbamazépine à action prolongée au produit de référence Tegretol 400 mg. Les IC à 90 % des intervalles d'acceptation ont été prédéfinis entre 80,00 et 125,00 % pour  $C_{max}$  et entre 90,00 et 111,11 % pour  $ASC_{0-t}$ , et les résultats obtenus s'inscrivent dans la plage des critères prédéfinis.

La ligne directrice relative à l'étude de la bioéquivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rév. 1) suggère que, pour des médicaments présentant un index thérapeutique étroit (ITE) et des médicaments pour lesquels la  $C_{max}$  est particulièrement importante pour la surveillance de la sécurité, de l'efficacité ou de la concentration du médicament, des plages d'acceptation plus réduites comprises entre 90,00 % et 111,11 % pour  $C_{max}$  devraient être appliquées.

Au cours de la procédure menée par le groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain (CMDh), l'un des États membres concernés, à savoir le Royaume-Uni, a fait part de préoccupations concernant la plage des critères d'acceptation de la bioéquivalence pour la  $C_{max}$  de la formulation de carbamazépine à libération prolongée (LP). Le Royaume-Uni estimait que, conformément à la ligne directrice relative à l'étude de la bioéquivalence, la plage d'acceptation pour l'étude de la bioéquivalence de la carbamazépine devrait être réduite entre 90,00 et 111,11 % pour l'ASC comme pour la  $C_{max}$  au motif que la carbamazépine est un médicament antiépileptique ayant un ITE et un profil pharmacocinétique (PK) complexe. Dans ce contexte, le Royaume-Uni était d'avis que la bioéquivalence entre le médicament à l'étude et le médicament de référence n'avait pas été démontrée puisque toutes les études présentées étaient considérées comme erronées vis-à-vis de la  $C_{max}$ .

Par ailleurs, compte tenu des préoccupations susmentionnées, le Royaume-Uni a estimé que les patients recevant de la carbamazépine étaient soigneusement titrés pour bénéficier d'une dose optimale et que si un changement devait être apporté, cela devrait être effectué entre produits bioéquivalents. En conséquence, il a été avancé qu'il est fondamental d'avoir des limites d'acceptation plus réduites pour la  $C_{max}$  et pour l'ASC.

En somme, au cours de la procédure menée par le CMDh, aucun accord n'a pu être trouvé quant à savoir si les critères d'acceptation de la bioéquivalence traditionnels (80-125 %) ou plus réduits (90-111,11 %) devraient être utilisés pour la  $C_{max}$  des formulations de carbamazépine à LP. La question a donc été soumise au CHMP.

## Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP

Le demandeur a présenté quatre études de bioéquivalence et des recherches documentaires afin d'étayer l'utilisation de plages d'acceptation plus larges pour la  $C_{max}$ .

Les recherches documentaires ont montré que la forme posologique à libération immédiate (LI) de la carbamazépine et d'autres médicaments antiépileptiques (MAE) s'accompagne de fluctuations importantes des concentrations plasmatiques pic-nadir, provoquant des crises convulsives et d'autres événements indésirables. En revanche, les formulations à LP des MAE comprenant de la carbamazépine ont permis de réduire au minimum les crêtes des concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) à un état d'équilibre et ont donné lieu à une réduction des réactions indésirables s'expliquant par la réduction de la fréquence d'administration et une courbe de concentration plasmatique plus aplatie. Les études de comparaison pharmacocinétique directe entre les formulations à LI et à LP ont montré que les formulations à LP normalisées en fonction de la dose peuvent ou non être bioéquivalentes à leurs contreparties à LI, mais que la plupart des formulations à LP présentent un index de fluctuation plus faible que leurs versions à LI. Cela s'est traduit par des courbes de concentration en fonction du temps plus uniformes.<sup>1 2 3</sup> Le demandeur a également soumis une étude systématique de Cochrane<sup>4</sup> qui synthétise et compare le comportement pharmacocinétique des formulations de carbamazépine à LI et LP, et montre que les formulations et suspensions à LI présentent une fluctuation 2,5 fois plus élevée des concentrations pic-nadir par rapport à la formulation de carbamazépine à LP.

Dans l'ensemble, il a été suffisamment démontré que les formulations à LP sont susceptibles de minimiser les crêtes des concentrations plasmatiques maximales et de réduire les fluctuations des concentrations plasmatiques, entraînant une réduction des crises convulsives.

Le CHMP a également pris en considération la ligne directrice relative à l'étude de la bioéquivalence selon laquelle «*il n'est pas possible de définir un ensemble de critères pour classer les médicaments en tant que médicaments à index thérapeutique étroit (ITE) et il est nécessaire de décider au cas par cas si une substance active est un médicament à ITE en se fondant sur des considérations cliniques*» [Ndt: traduction libre] et a souligné qu'il n'existe aucune classification unanime de la carbamazépine en tant que médicament ITE.

D'après les caractéristiques de la formulation de carbamazépine à LP, les études cliniques présentées, les données bibliographiques relatives au profil pharmacocinétique de la carbamazépine et les résultats de la consultation du groupe de travail sur le système nerveux central obtenus pendant la procédure menée par le CMDh, le CHMP est arrivé à la conclusion que la carbamazépine n'est pas considérée comme un médicament ITE avec une  $C_{max}$  de grande importance et que cette conclusion s'applique encore davantage aux formulations de carbamazépine à LP. Pour les formulations à LP, l'ASC est plus importante et l'application de critères stricts pour la  $C_{max}$  n'est pas fondamentale.

Compte tenu de toutes les données disponibles, le CHMP est d'avis que les critères de bioéquivalence standard de 80,00-125,00 % pour la  $C_{max}$  conviennent à l'évaluation de la bioéquivalence entre le médicament à l'étude et le médicament de référence. Les différences observées dans la  $C_{max}$  entre les médicaments dans les études de bioéquivalence présentées s'inscrivent dans les limites de bioéquivalence prédéfinies et ne représentent pas un risque potentiel grave pour la santé publique. En conséquence, la bioéquivalence entre Carbamazépine Tillomed 200/400 mg, comprimés à libération

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

2 Garnett et al. 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 et al. Conventional vs controlled-release carbamazepine: a multicentre, double-blind, cross-over study. Acta Neurol Scand 1990, 82:9-13.

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

prolongée, et Tegretol comprimés à libération prolongée 200 mg et 400 mg a été suffisamment démontrée. Le rapport bénéfice/risque de Carbamazépine Tillomed 200/400 mg, comprimés à libération prolongée est jugé favorable. Le CHMP recommande donc l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché.

#### **Motifs de l'avis du CHMP**

Considérant ce qui suit:

- Le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE.
- Le comité a examiné les études de bioéquivalence ainsi que les recherches documentaires soumises par le demandeur en rapport avec les objections soulevées quant à un risque potentiel grave pour la santé publique.
- Le comité a pris en considération les résultats de la consultation du groupe de travail sur le système nerveux central obtenus pendant la procédure menée par le CMDh.
- Le comité était d'avis que les critères de bioéquivalence standard de 80,00-125,00 % pour la  $C_{max}$  devraient être appliqués pour l'évaluation de la bioéquivalence entre le médicament à l'étude et le médicament de référence.
- Le comité a estimé que la bioéquivalence entre Carbamazépine Tillomed 200 mg et 400 mg, comprimés à libération prolongée et le médicament de référence (Tegretol comprimés à libération prolongée 200 mg et 400 mg) a été suffisamment démontrée.

En conséquence, le comité estime que le rapport bénéfice/risque de Carbamazépine Tillomed 200 mg et 400 mg, comprimés à libération prolongée et noms associés est favorable et recommande donc l'octroi de la/des autorisation(s) de mise sur le marché pour les médicaments mentionnés à l'annexe I de l'avis du CHMP. Les informations sur le produit restent identiques à la version finale obtenue au cours de la procédure du groupe de coordination, telle que mentionnée à l'annexe III de l'avis du CHMP.