

Annexe I

Liste reprenant les noms, la forme pharmaceutique, les dosages des médicaments, la voie d'administration, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché dans les États membres

<u>État membre UE/EEE</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Autriche	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 8 mg Retardtabletten	8 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Autriche	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 16 mg Retardtabletten	16 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Autriche	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamin STADA 24 mg Retardtabletten	24 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
République Tchèque	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 8 mg	8 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
République Tchèque	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 16 mg	16 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
République Tchèque	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALASTAD 24 mg	24 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Danemark	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	8 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Danemark	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	16 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

<u>État membre UE/EEE</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Danemark	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamin STADA	24 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Finlande	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	8 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Finlande	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	16 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Finlande	STADA Arzneimittel AG Stadastraße 2-18 61118 Bad Vilbel Germany	Galantamine Stada	24 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Irlande	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 8 mg prolonged-release tablets	8 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Irlande	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 16 mg prolonged-release tablets	16 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Irlande	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	GALANTAX XL 24 mg prolonged-release tablets	24 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Portugale	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	8 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Portugale	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	16 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Portugale	STADA Arzneimittel GmbH Muthgasse 36 1190 Wien Austria	Galantamina Ciclum	24 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

<u>État membre UE/EEE</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Slovaquie	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	8 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Slovaquie	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 16 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	16 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Slovaquie	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	Galantamine Tiefenbacher 24 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním	24 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Espagne	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 8 mg comprimidos de liberación prolongada	8 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Espagne	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 16 mg comprimidos de liberación prolongada	16 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale
Espagne	ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG) Van-der-Smissen-Strasse 1 22767 Hamburg Germany	GALANTAMINA Tiefenbacher 24 mg comprimidos de liberación prolongada	24 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs du refus

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Galantamine STADA et noms associés (voir Annexe I)

- Aspects de bioéquivalence

La présente procédure concerne une demande hybride (soumise au titre de l'article 10, paragraphe 3 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée) pour des comprimés contenant de la galantamine à libération prolongée. Le produit de référence est Reminyl 8 mg, 16 mg et 24 mg, sous forme de gélules à libération prolongée.

Le principe actif, la galantamine, un alcaloïde tertiaire, est un inhibiteur sélectif, compétitif et réversible de l'acétylcholinestérase (AChE). Il est indiqué pour le traitement symptomatique des démences légères à modérées de type Alzheimer.

Trois études à dose unique et une étude des concentrations à l'équilibre ont été menées pour établir la bioéquivalence des comprimés à libération prolongée de Galantamine STADA, par comparaison avec le médicament de référence, Reminyl, gélules à libération prolongée.

Les trois études à dose unique ont été réalisées avec les dosages 8 et 16 mg :

- une étude à dose unique avec la dose de 8 mg en conditions de jeûne;
- une étude à dose unique avec la dose de 16 mg en conditions de jeûne;
- une étude à dose unique avec la dose de 16 mg après un repas riche en graisses.

Les études à dose unique avec les formulations 8 mg et 16 mg ont démontré la bioéquivalence avec le produit de référence Reminyl (une fois par jour), non seulement dans l'intervalle de bioéquivalence conventionnel de 80 à 125 %, mais aussi dans une fourchette plus restreinte de 90 à 111 %, tant pour l'ASC_t que pour la C_{max}. De plus, le T_{max} se situait dans le même intervalle pour les deux produits.

Une étude à dose unique avec 24 mg de galantamine n'a pas été considérée comme étant acceptable du point de vue éthique, car une telle dose n'est pas utilisée en première administration aux patients. Une étude à dose unique avec 24 mg a été jugée acceptable, au vu de la faible tolérabilité de la galantamine chez les patients et chez les volontaires sains, à condition que l'étude suivante à doses multiples incluant la dose de 24 mg ait été réalisée :

- étude des concentrations à l'équilibre réalisée avec le dosage le plus élevé (24 mg), après une augmentation progressive de la dose (8 mg et 16 mg pendant 4 jours, chaque dosage étant pris après un repas léger).

Dans le protocole de l'étude à doses multiples, l'ASC_T et la C_{max} à l'équilibre après une dose de 24 mg ont été proposées comme paramètres principaux (pour lesquels la bioéquivalence a été montrée dans l'intervalle de bioéquivalence conventionnel), alors que la C_{min} à l'équilibre n'a pas été définie comme paramètre pharmacocinétique principal. La C_{min} à l'équilibre et la variation des concentrations entre les pics et les concentrations résiduelles (PTF, *peak-trough fluctuation*) ont été considérées comme des paramètres secondaires, tout comme l'ensemble des paramètres pharmacocinétiques pour les deux autres dosages.

L'étude à doses multiples a été conçue pour refléter les conditions cliniques pendant la titration à doses croissantes pour les trois doses. Tous les critères de bioéquivalence étaient remplis dans cette étude, sauf pour ce qui concerne la C_{min}, que le demandeur a initialement calculée comme étant la valeur minimale enregistrée au cours de 24 heures à l'état d'équilibre.

De plus, le demandeur a aussi présenté comme données justificatives les valeurs de l'amplitude entre les pics et les valeurs résiduelles (% PTF) pour les trois dosages et une analyse utilisant des mesures répétées de la Cmin pd aux jours 10, 11 et 12 (donc pour la dose de 24 mg) de l'étude à doses multiples.

Le coefficient de variation intra-sujet (CV-IS) de la Cmin à l'équilibre s'est avéré nettement plus élevé que celui de la Cmax à l'équilibre (37,2 % contre 11,1 % pour le dosage 24 mg). Le demandeur a expliqué que le CV-IS des études à dose unique a été pris en compte pour le calcul de la taille de l'échantillon de l'étude à doses multiples et que l'étude n'était pas prévue pour le CV-IS plus élevé de la Cmin à l'équilibre. Le CHMP a cependant noté que dans la mesure où il ne s'agissait pas d'une étude de reproductibilité, le CV-IS peut en fait inclure également des différences entre les produits et n'est pas un vrai CV intra-sujet. Le CV élevé peut donc simplement refléter une différence suffisamment importante entre les performances des produits comparés. Il a également été noté que le CV-IS n'était pas aussi élevé pour les dosages 8 mg et 16 mg (18 % et 25 %).

Le CHMP a invité le demandeur à présenter une justification du choix de la méthode de calcul de la Cmin dans l'étude des concentrations à l'équilibre et également à discuter la question de savoir quelle définition de la Cmin refléterait le mieux les caractéristiques de libération prolongée du produit et permettrait de détecter d'éventuelles différences entre le produit testé et le produit de référence.

Trois définitions de la Cmin ont été discutées:

- 1) la **Cmin à l'équilibre** définie comme étant la concentration la plus faible sur une courbe des concentrations en fonction du temps à l'équilibre, à l'intérieur d'un intervalle de dosages incluant la valeur de la concentration pré-dose;
- 2) la Cmin à l'équilibre définie comme étant la concentration immédiatement avant la 4^e dose (**Cpd**);
- 3) la Cmin à l'équilibre définie comme étant la concentration 24 h après la 4^e dose, juste avant l'administration de la dose suivante (concentration résiduelle **Ctrough**).

Prenant en compte tous les arguments présentés, le CHMP a convenu que les valeurs de la Cmin à l'équilibre initialement pré-spécifiées décrivaient de la façon la plus appropriée les caractéristiques de libération prolongée du produit dans cette situation. Cependant, aucun des IC à 95 % de ce paramètre n'entraînait dans les limites standard de la bioéquivalence.

Le CHMP a également noté que des données descriptives de la Cmin avaient déjà été rapportées initialement. Comme le fait apparaître le protocole, la Cmin (définie comme étant la concentration minimale de médicament dans l'intervalle entre les prises) était pré-spécifiée comme paramètre secondaire (statistiques descriptives) et des données descriptives de la Cmin avaient déjà été rapportées dans la soumission initiale. Il était clair qu'initialement la Cmin avait été calculée de préférence en tant que Cmin à l'équilibre et des statistiques descriptives pour ce paramètre ont été présentées dans le rapport final de l'étude. Les deux autres méthodes de calcul (Cpd et Ctrough) ont été mises en œuvre post hoc, dès lors qu'il apparaissait que les résultats de la Cmin à l'équilibre pré-spécifiée ne donnaient pas un IC à 90 % acceptable.

Le CHMP a convenu que bien que pour le moment il n'y ait pas de recommandation explicite pour le calcul de la Cmin pour les produits à libération prolongée, les recommandations concernant les produits à libération immédiate ne peuvent être extrapolées aux produits à libération prolongée, qui diffèrent des premiers quant à la forme du profil pharmacocinétique. Il a été noté que, bien que la Cmin et la Ctrough doivent être la même pour les produits à libération immédiate, elles diffèrent en général pour les produits à libération prolongée. Dans le cas de formulations à libération prolongée, la Cmin est habituellement plus faible que la Ctrough. En outre, comme mentionné précédemment, les définitions

de la C_{pd} et de la C_{trough} sont en fait considérées post hoc, ce qui introduit une distorsion d'un niveau inacceptable.

En outre, l'utilisation du regroupement des concentrations pré-doses (C_{min}) dans l'étude des concentrations à l'équilibre aux jours 10/11/12 comme preuve de la bioéquivalence au lieu des données standard non regroupées (étude de reproductibilité), n'a pas été considérée comme acceptable par le CHMP.

Le demandeur a également argué que le % PTF est en fait un meilleur paramètre pour l'évaluation des produits à libération prolongée. Le CHMP a toutefois souligné la Section 5 de l'actuel document d'orientation du CPMP sur les formes de dosage orales et transdermiques à libération modifiée (CPMP/EWP/280/96 corr), qui énonce les règles suivantes pour l'étude des concentrations à l'équilibre:

«Assessment of bioequivalence will be based on AUC_T, C_{max} and C_{min} applying similar statistical procedures as for the immediate release formulations.» (L'évaluation de la bioéquivalence sera basée sur l'ASCT, la C_{max} et la C_{min} en appliquant les mêmes procédures statistiques que pour les formulations à libération immédiate.)

Le CHMP a estimé que les exigences de ces lignes directrices sont claires et qu'elles sont fondées sur le principe que l'utilisation d'un paramètre dérivé (tel que le % PTF) pour l'évaluation pharmacocinétique diminue la sensibilité pour la détection d'une éventuelle différence entre les produits.

Les résultats présentés, issus de la seule étude à doses multiples des concentrations à l'équilibre, ont démontré que les valeurs de la C_{min} après le produit à tester sont susceptibles d'être substantiellement plus faibles que celles du produit de référence. Il s'agit d'un produit destiné à présenter des caractéristiques de libération prolongée et par conséquent le maintien de taux plasmatiques suffisants figure parmi les paramètres principaux en relation avec la forme pharmaceutique revendiquée. Si les valeurs de la C_{min} du produit à tester ont tendance à diminuer plus que celles d'un produit de référence, on peut également s'attendre à une moindre efficacité clinique du produit à tester.

Le CHMP était d'avis que la C_{min} est considérée comme un paramètre d'évaluation important, en particulier dans les études de bioéquivalence à doses multiples, et que la démonstration de la bioéquivalence est d'une importance primordiale. De plus, le CHMP a jugé que la méthode d'analyse aurait dû être clairement indiquée dans le protocole et que les calculs post hoc de la C_{pd} et de la C_{trough} n'étaient par conséquent pas acceptables.

Par ailleurs, le CHMP a également estimé que pour les inhibiteurs de la cholinestérase comme la galantamine, la relation entre la dose administrée et l'effet thérapeutique n'est pas tout à fait claire et que de ce fait les résultats des études de bioéquivalence sont considérés comme étant d'une importance primordiale dans cette demande.

Le CHMP a conclu que la bioéquivalence n'avait pas été démontrée et que les caractéristiques pharmacocinétiques suggèrent que les performances de Galantamine STADA, gélules à libération prolongée, sont inférieures à celles du produit de référence.

Le CHMP a par conséquent estimé que le rapport bénéfice-risque de Galantamine STADA est négatif et que l'autorisation de mise sur le marché ne doit pas être octroyée.

Motifs du refus

Considérant que

- la bioéquivalence dans l'étude à doses multiples n'a pas été suffisamment démontrée;
- le rapport bénéfice-risque est par conséquent négatif,

le CHMP a recommandé le refus de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour Galantamine et les noms associés (voir Annexe I).