

## **Anhang II**

*Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für das befürwortende Gutachten*

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

### ***Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Glimepirida Parke-Davis und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)***

Glimepirid ist ein Sulfonylharnstoff-Antihyperglykämikum der zweiten Generation, das bei Patienten mit Diabetes mellitus vom Typ 2, bei denen die Krankheit durch Ernährung und regelmäßige Bewegung nur unzureichend eingedämmt wird, alleine zur Anwendung gelangt, oder bei Patienten, bei denen mit Ernährung und regelmäßiger Bewegung plus oraler antihyperglykämischer Therapie die Blutzuckerkonzentrationen nicht kontrolliert werden kann, in Kombination mit Insulin eingesetzt wird. Glimepirid ist in der EU seit 1996 zugelassen. Der Antragsteller reichte einen Antrag auf eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Glimepirida Parke-Davis ein, der auf einer beanspruchten essentiellen Ähnlichkeit zum vermarkteten Vergleichsprodukt basierte. Der Antragsteller führte daher nur die erforderlichen Bioäquivalenzstudien durch. Es wurden jedoch Bedenken hinsichtlich der Belege für eine biologische Äquivalenz geäußert, wobei darauf hingewiesen wurde, dass die mit der 1-mg-Tablette durchgeführte Studie nicht ausreicht, um zu belegen, dass bei den höheren Stärken eine biologische Äquivalenz vorliegt, da Bioäquivalenzstudien für Substanzen mit einer geringen Löslichkeit gemäß der CHMP *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr) [Leitlinie zur Untersuchung der Bioäquivalenz] bei der höchsten Stärke durchgeführt werden sollten, es sei denn, der Wirkstoff ist hochlöslich oder es gibt Anwendungssicherheits-/Verträglichkeitsgründe.

Es wurde daher im Juni 2012 ein Verfahren gemäß Artikel 29 Absatz 4 eingeleitet. Der CHMP begutachtete die offene, randomisierte, vergleichende Bioverfügbarkeitsstudie von 1-mg-Glimepirid-Tabletten unter Fastenbedingungen sowie die Begründungen des Antragstellers für das Design der Studie.

Der Antragsteller führt an, dass er beim Design der Bioverfügbarkeitsstudie die ethischen Bedenken berücksichtigte, die mit dem Risiko von Hypoglykämie bei gesunden Erwachsenen verbunden sind. Nach einer Durchsicht der verfügbaren Literatur zog der Antragsteller die Schlussfolgerung, dass Studien mit nüchternen Probanden mit Glimepirid mit einem beträchtlichen Hypoglykämierisiko verbunden zu sein scheinen, selbst bei der 1-mg-Dosis. Der Antragsteller sondierte anschließend die Zulässigkeit der Durchführung einer Studie mit der 1-mg-Tablette, um dadurch Studien bei den höheren Stärken zu vermeiden. Der Antragsteller untersuchte die Löslichkeit der Arzneimittelsubstanz über den physiologischen pH-Wert-Bereich und bestätigte die sehr geringe Löslichkeit von Glimepirid. Bei einer so geringen Auflösungsgeschwindigkeit war der Antragsteller der Ansicht, dass selbst die 1-mg-Stärke eine ausreichende Empfindlichkeit aufweist, um Unterschiede bei den Formulierungen nachzuweisen. Der Antragsteller war außerdem der Ansicht, dass die beobachtete Abnahme bei der Auflösung des Arzneimittels alleine den Glimepirid eigenen Eigenschaften zugeschrieben werden können, und nicht Unterschieden bei der Formulierung. Was die Partikelgröße der Arzneimittelsubstanz betrifft, so führte der Antragsteller aus, dass eine mikronisierte Qualität von Glimepirid verwendet wird, wodurch sichergestellt wird, dass 95% der Teilchen unter 10 µm und 50 % der Teilchen unter 4 µm liegen. Der Antragsteller gab außerdem an, dass die vorgeschlagenen Tabletten als „Look-alike“-Formulierungen entwickelt wurden. Somit haben alle Tablettenstärken dasselbe Durchschnittsgewicht (170 mg) sowie eine identische qualitative und quantitative Zusammensetzung in Bezug auf die funktionellen Hilfsstoffe. Hiervon ausgenommen sind geringfügige Unterschiede bei der Menge des Füllstoffs Lactose-Monohydrat, der verwendet wird, um die Unterschiede im aktiven Wirkstoffgehalt anteilig zu kompensieren (weniger als 5 % des Gesamtgewichts der Tablette), die sich aus den verschiedenen Tablettenstärken ergeben. Dies impliziert, dass die Zusammensetzung der

verschiedenen Stärken den gleichen Einfluss auf die In-vivo-Resorption haben wird. Schließlich stellte der Antragsteller fest, dass Glimperid lineare pharmakokinetische Eigenschaften zeigt.

Der CHMP begutachtete die Begründungen des Antragstellers und stimmte damit überein, dass Glimperid mit einem Risiko hypoglykämischer Reaktionen verbunden ist, insbesondere bei gesunden Probanden, auch bei der niedrigsten 1-mg-Dosis. Der CHMP überprüfte außerdem die biopharmazeutischen Daten und stimmte zu, dass das beantragte Produkt und das Vergleichsprodukt ähnliche Auflösungsprofile besitzen, wenn man jeweils die 1-mg-Stärke und die 4-mg-Stärke miteinander vergleicht. Der CHMP war der Ansicht, dass die Auflösungsstudien bestätigten, dass die geringe Auflösung von Glimperid mit der Arzneimittelsubstanz in Zusammenhang steht und nicht mit der Formulierung, und dass alle Stärken des beantragten Produkts eine ähnliche qualitative und quantitative Zusammensetzung aufweisen, was eine ähnliche In-vivo-Resorption zur Folge hat. Der CHMP war außerdem der Ansicht, dass die Tatsache, dass die Teilchengröße des Wirkstoffs kontrolliert wird, eine Unbedenklichkeit nahelegt. Der CHMP war daher der Ansicht, dass Unterschiede zwischen den verschiedenen Stärken im Hinblick auf die In-vivo-Freisetzungsrates des Arzneimittels sehr unwahrscheinlich sind. Was das Risiko eines unvollständigen Auflösens betrifft, so war der CHMP der Ansicht, dass alle Test- und Vergleichsformulierungen eine ähnliche Leistung zeigten, was auf ein bei allen Formulierungen ähnliches Risiko hindeutet. Darüber hinaus wird stets beschrieben, dass der Anteil an resorbiertem Glimperid nicht dosisabhängig ist und nahezu 100 % beträgt, wie durch die schnelle und vollständige Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt mit einem linearen Anstieg von C<sub>max</sub> und AUC belegt wird. Der CHMP war daher der Ansicht, dass die Resorption nicht von der In-vivo-Auflösung des Arzneimittels abhängt oder eingeschränkt wird, und dass die geringe Löslichkeit von Glimperid der Gewährung eines Biowaivers für die 2-, 3- und 4-mg-Stärken nicht im Wege steht.

Zusammengefasst war der CHMP der Meinung, dass die außergewöhnlichen Bedingungen hinsichtlich der Anwendungssicherheit, auf die in der *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* verwiesen wird, auf diesen speziellen Antrag anwendbar sind, trotz der Empfehlung, dass Bioäquivalenzstudien bei Substanzen mit einer geringen Löslichkeit mit der höchsten Stärke durchgeführt werden sollten. Der CHMP ist daher der Ansicht, dass die durchgeführte Nüchtern-Bioäquivalenzstudie mit der 1-mg-Stärke akzeptabel und für den Nachweis der biologischen Äquivalenz zwischen Test- und Vergleichsformulierungen ausreichend war, unter Gewährleistung der Sicherheit der Studienprobanden. Der CHMP war außerdem der Ansicht, dass die vorgelegten biopharmazeutischen und pharmakokinetischen Daten die adäquate Empfindlichkeit der bioanalytischen Methode bestätigten und weiterhin die Zulässigkeit des beantragten Biowaivers für die 2-, 3- und 4-mg-Stärken stützten. Der CHMP war der Ansicht, dass in Anbetracht der biopharmazeutischen Merkmale dieser Glimperidformulierung nicht anzunehmen ist, dass eine weitere Bioäquivalenzstudie mit der 4-mg-Dosis eine signifikant bessere Möglichkeit zum Aufdecken von Unterschieden zwischen den verschiedenen Formulierungen bereitstellt, und dass eine solche Studie daher unnötig und in Anbetracht des Hypoglykämierisikos ethisch inakzeptabel wäre.

Der CHMP war daher der Meinung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Glimperid Parke-Davis und zugehörige Bezeichnungen günstig ist.

### ***Begründung des befürwortenden Gutachtens***

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CHMP hat die verfügbaren Daten und die vom Antragsteller eingereichten Begründungen geprüft.

- Der CHMP ist der Ansicht, dass die durchgeführte Bioäquivalenzstudie ausreicht, um eine biologische Äquivalenz zwischen den vorgeschlagenen Produkten und den Vergleichsprodukten aufzuzeigen.
- Der CHMP ist der Ansicht, dass der beantragte Biowaiver für die Stärken von 2, 3 und 4 mg akzeptabel ist.

Der CHMP hat empfohlen, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen zu erteilen, wobei die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage so bleiben wie in den endgültigen Fassungen, die während der Koordinationsgruppenphase festgelegt wurden, wie im Anhang III zur Glimepirida Parke-Davis und zugehörigen Bezeichnungen erwähnt (siehe Anhang I).