

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την έκδοση θετικής γνώμης

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του *Glimepirida Parke-Davis* και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλέπε Παράρτημα Ι)

Η γλιμεπιρίδη είναι ένας αντιυπεργλυκαιμικός παράγοντας που ανήκει στην κατηγορία των σουλφονουλουριών δεύτερης γενιάς και ο οποίος χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ανεπαρκώς ελεγχόμενους μόνο με δίαιτα και άσκηση ή, σε συνδυασμό με ινσουλίνη, σε ασθενείς στους οποίους δεν έχει επιτευχθεί έλεγχος της γλυκόζης αίματος με δίαιτα και άσκηση σε συνδυασμό με από του στόματος αντιυπεργλυκαιμική θεραπεία. Η γλιμεπιρίδη έχει λάβει έγκριση στην Ε.Ε. από το 1996. Ο αιτών υπέβαλε αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Glimepirida Parke-Davis, υποστηρίζοντας ότι εμφανίζει ουσιώδη ομοιότητα με το προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στο εμπόριο. Έτσι, ο αιτών πραγματοποίησε μόνο τις απαιτούμενες μελέτες βιοϊσοδυναμίας. Ωστόσο, δημιουργήθηκαν ανησυχίες σχετικά με τα αποδεικτικά στοιχεία της βιοϊσοδυναμίας, καθώς θεωρήθηκε ότι η μελέτη που πραγματοποιήθηκε με το δισκίο του 1 mg δεν επαρκεί για την παροχή αποδεικτικών στοιχείων σχετικά με τη βιοϊσοδυναμία για τα δισκία υψηλότερης περιεκτικότητας, δεδομένου ότι οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας που αφορούν ουσίες με χαμηλή διαλυτότητα θα πρέπει να διεξάγονται με το σκεύασμα που έχει την υψηλότερη περιεκτικότητα, σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διερεύνηση της βιοϊσοδυναμίας της CHMP (Επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση) (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr), εκτός και αν η δραστική ουσία παρουσιάζει υψηλή διαλυτότητα ή αν συντρέχουν λόγοι ασφάλειας/ανοχής.

Έτσι, τον Ιούνιο του 2012 ξεκίνησε μια διαδικασία βάσει του άρθρου 29 παράγραφος 4. Η CHMP αξιολόγησε την ανοιχτή, τυχαίοποιημένη, συγκριτική μελέτη βιοϊσοδυναμίας των δισκίων γλιμεπιρίδης του 1 mg σε συνθήκες νηστείας και την αιτιολόγηση του αιτούντος για τον σχεδιασμό της μελέτης.

Ο αιτών δήλωσε ότι, κατά το σχεδιασμό της μελέτης βιοϊσοδυναμίας, έλαβε υπόψη τις δεοντολογικές ανησυχίες που συνδέονται με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας σε υγιείς ενήλικες. Έχοντας ανασκοπήσει τη διαθέσιμη βιβλιογραφία, ο αιτών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι μελέτες της γλιμεπιρίδης σε συνθήκες νηστείας έδειξαν συσχέτισμο με σημαντικό κίνδυνο υπογλυκαιμίας, ακόμη και με τη δόση του 1 mg. Στη συνέχεια ο αιτών διερεύνησε κατά πόσο θα ήταν αποδεκτή η διεξαγωγή μιας μελέτης με χρήση του δισκίου του 1 mg, προκειμένου να απαλλαγεί από την υποχρέωση διεξαγωγής μελετών με χρήση των υψηλότερων περιεκτικοτήτων. Ο αιτών διερεύνησε τη διαλυτότητα της φαρμακευτικής ουσίας σε όλο το φάσμα του φυσιολογικού pH και επιβεβαίωσε την πολύ χαμηλή διαλυτότητα της γλιμεπιρίδης. Με τόσο χαμηλό ποσοστό διάλυσης, ο αιτών θεώρησε ότι ακόμη και η περιεκτικότητα του 1 mg διαθέτει αρκετή ευαισθησία για την ανίχνευση διαφορών μεταξύ των σκευασμάτων. Ο αιτών θεώρησε επίσης ότι η παρατηρούμενη μείωση της διάλυσης του φαρμάκου θα μπορούσε να αποδοθεί αποκλειστικά στα εγγενή χαρακτηριστικά της γλιμεπιρίδης και όχι σε διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων. Σε ό,τι αφορά το μέγεθος των σωματιδίων της φαρμακευτικής ουσίας, ο αιτών δήλωσε ότι χρησιμοποιείται γλιμεπιρίδη σε λεπτότατο διαμερισμό (micronized), γεγονός που διασφαλίζει ότι το 95% των σωματιδίων έχει διάμετρο μικρότερη των 10 μm και το 50% των σωματιδίων έχει διάμετρο μικρότερη των 4 μm. Ο αιτών δήλωσε επίσης ότι τα προτεινόμενα δισκία αναπτύσσονται ως παρόμοια σκευάσματα. Ως εκ τούτου, όλες οι περιεκτικότητες των δισκίων έχουν το ίδιο μέσο βάρος (170 mg) και πανομοιότυπη ποιοτική και ποσοτική σύνθεση ως προς τα λειτουργικά έκδοχα, με εξαίρεση μικρές διαφορές στην ποσότητα του υλικού πλήρωσης μονοϋδρικής λακτόζης, το οποίο χρησιμοποιείται αναλογικά προκειμένου να αντισταθμιστούν οι διαφορές στο περιεχόμενο της δραστικής ουσίας (λιγότερο από 5% του συνολικού βάρους του δισκίου) που προκύπτουν από το εύρος των περιεκτικότητων των δισκίων. Αυτό υποδηλώνει

ότι η σύνθεση των προϊόντων διαφορετικών περιεκτικοτήτων θα έχει τις ίδιες επιπτώσεις στην *in vivo* απορρόφηση. Τέλος, ο αιτών δήλωσε ότι η γλιμεπιρίδη εμφανίζει γραμμικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες.

Η CHMP αξιολόγησε την αιτιολόγηση του αιτούντος και συμφώνησε ότι η γλιμεπιρίδη σχετίζεται με κίνδυνο υπογλυκαιμικών αντιδράσεων, ιδίως σε υγιή άτομα, συμπεριλαμβανομένης της χαμηλότερης δόσης του 1 mg. Η CHMP ανασκόπησε επίσης τα βιοφαρμακευτικά δεδομένα και συμφώνησε ότι τα προτεινόμενα προϊόντα και τα προϊόντα αναφοράς έχουν ίδια προφίλ διάλυσης, όταν συγκρίνονται ξεχωριστά οι περιεκτικότητες του 1 mg και των 4 mg. Η CHMP έκρινε ότι οι μελέτες διάλυσης επιβεβαίωσαν ότι η χαμηλή διαλυτότητα της γλιμεπιρίδης σχετίζεται με τη φαρμακευτική ουσία και όχι με το σκεύασμα, καθώς και ότι όλες οι περιεκτικότητες του προτεινόμενου προϊόντος έχουν παρόμοια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση, γεγονός που συνεπάγεται παρόμοια *in vivo* απορρόφηση. Η CHMP έλαβε επίσης υπόψη το γεγονός ότι το μέγεθος των σωματιδίων της δραστικής ουσίας ελέγχεται ώστε να είναι καθησυχαστικό. Κατά συνέπεια, η CHMP είχε την άποψη ότι είναι πολύ απίθανο να υπάρχουν διαφορές μεταξύ των διαφόρων περιεκτικοτήτων σε ό,τι αφορά τον *in vivo* ρυθμό απελευθέρωσης του φαρμάκου. Σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο ατελούς διάλυσης, η CHMP θεώρησε ότι το υπό δοκιμή σκεύασμα και το σκεύασμα αναφοράς παρουσίασαν παρόμοια απόδοση, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο κίνδυνος είναι παρόμοιος για όλα τα σκευάσματα. Επιπλέον, το κλάσμα της απορροφώμενης γλιμεπιρίδης περιγράφεται σταθερά ως μη δόσοεξαρτώμενο και κοντά στο 100%, όπως υποδηλώνεται από την ταχεία και πλήρη απορρόφηση από το γαστρεντερικό σύστημα, με γραμμική αύξηση της C_{max} και της AUC. Έτσι, η CHMP είχε την άποψη ότι η απορρόφηση δεν είναι εξαρτώμενη ούτε περιορίζεται από την *in vivo* διάλυση του φαρμάκου και ότι η χαμηλή διαλυτότητα της γλιμεπιρίδης δεν εμποδίζει την απαλλαγή από την υποχρέωση διεξαγωγής μελετών βιοϊσοδυναμίας για τις περιεκτικότητες των 2, 3 και 4 mg.

Συμπερασματικά, η CHMP είχε τη γνώμη ότι οι εξαιρετικές συνθήκες σχετικά με την ασφάλεια που αναφέρονται στις *Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διερεύνηση της βιοϊσοδυναμίας* ισχύουν για τη συγκεκριμένη αίτηση, παρά τη σύσταση που υπαγορεύει ότι στις μελέτες βιοϊσοδυναμίας θα πρέπει να χρησιμοποιείται η υψηλότερη περιεκτικότητα όταν πρόκειται για ουσίες με χαμηλή διαλυτότητα. Έτσι, η CHMP θεώρησε ότι η διεξαχθείσα μελέτη βιοϊσοδυναμίας σε συνθήκες νηστείας με χρήση της περιεκτικότητας του 1 mg ήταν αποδεκτή και κατάλληλη για την απόδειξη βιοϊσοδυναμίας μεταξύ του υπό δοκιμή σκευάσματος και του σκευάσματος αναφοράς, διασφαλίζοντας παράλληλα την ασφάλεια των συμμετεχόντων στη μελέτη. Η CHMP έλαβε επίσης υπόψη ότι τα βιοφαρμακευτικά και φαρμακοκινητικά δεδομένα που παρουσιάστηκαν επιβεβαίωσαν την επαρκή ευαισθησία της βιοαναλυτικής μεθόδου και υποστήριξαν περαιτέρω την αποδοχή της αιτούμενης απαλλαγής από την υποχρέωση διεξαγωγής μελετών βιοϊσοδυναμίας για τις περιεκτικότητες των 2, 3 και 4 mg. Η CHMP θεώρησε ότι μια περαιτέρω μελέτη βιοϊσοδυναμίας με χρήση της δόσης των 4 mg δεν αναμένεται να παρέχει σημαντικά καλύτερη διακριτική ισχύ μεταξύ των διαφορετικών σκευασμάτων, δεδομένων των βιοφαρμακευτικών χαρακτηριστικών του συγκεκριμένου σκευάσματος γλιμεπιρίδης και του γεγονότος ότι μια τέτοια μελέτη θα ήταν, επομένως, περιττή και δεοντολογικά μη αποδεκτή, λόγω του κινδύνου υπογλυκαιμίας.

Έτσι, η CHMP είχε τη γνώμη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Glimepirida Parke-Davis και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του είναι θετική.

Λόγοι για την έκδοση θετικής γνώμης

Εκτιμώντας ότι

- η CHMP ανασκόπησε τα διαθέσιμα δεδομένα και τις αιτιολογήσεις που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα,

- η CHMP θεώρησε ότι η διεξαχθείσα μελέτη βιοϊσοδυναμίας ήταν κατάλληλη για να αποδείξει τη βιοϊσοδυναμία μεταξύ του προτεινόμενου προϊόντος και των προϊόντων αναφοράς,
- η CHMP θεώρησε αποδεκτή την αιτούμενη απαλλαγή από την υποχρέωση διεξαγωγής μελετών βιοϊσοδυναμίας για τις περιεκτικότητες των 2, 3 και 4 mg,

η CHMP εισηγήθηκε τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας, για τις οποίες η περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης παραμένουν όπως έχουν στις τελικές εκδόσεις που διαμορφώθηκαν κατά τη διαδικασία της Συντονιστικής Ομάδας, όπως παρατίθενται στο Παράρτημα III για το Glimepirida Parke-Davis και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα I).