

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for positiv udtalelse

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Glimepirida Parke-Davis og relaterede navne (se bilag I)

Glimepirid er et antihyperglykæmisk stof indeholdende et andengenerationssulfonylurinstof til behandling af patienter med type 2-diabetes mellitus, der er utilstrækkeligt kontrolleret med diæt og motion alene eller i kombination med insulin hos patienter, hvor diæt og motion plus oral antihyperglykæmisk behandling ikke har kunnet kontrollere blodsukkeret. Glimepirid har været tilladt i EU siden 1996. Ansøgeren indsendte en ansøgning om markedsføringstilladelse for Glimepirida Parke-Davis baseret på påberåbelse af væsentlig lighed med det markedsførte referencelægemiddel. Ansøgeren udførte derfor kun de krævede bioækvivalensundersøgelser. Der blev imidlertid fremsat betænkeligheder vedrørende dokumentationen af bioækvivalens, hvor undersøgelsen med 1-mg-tablet blev betragtet som utilstrækkelig til at dokumentere bioækvivalens for højere styrker, da bioækvivalensundersøgelser for stoffer med lav opløselighed bør udføres med højeste styrke i henhold til CHMP's retningslinjer for undersøgelse af bioækvivalens (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Korr), medmindre det aktive stof er letopløseligt, eller hvis der er sikkerhedsmæssige/tolerabilitetsmæssige årsager.

En procedure i henhold til artikel 29, stk. 4, blev derfor iværksat i juni 2012. CHMP vurderede den åbne, randomiserede, sammenlignende biotilgængelighedsundersøgelse af glimepirid 1-mg-tabletter under fastebetingelser og ansøgerens begrundelser for undersøgelsens udformning.

Ansøgeren anførte, at man havde taget højde for de etiske betænkeligheder forbundet med risikoen for hyperglykæmi hos sunde voksne under udformningen af bioækvivalensundersøgelsen. Efter at have gennemgået den tilgængelige litteratur konkluderede ansøgeren, at fasteundersøgelser, der involverer glimepirid, syntes at være forbundet med en betragtelig risiko for hyperglykæmi, selv med en dosis på 1 mg. Ansøgeren udforskede efterfølgende antageligheden af at gennemføre en undersøgelse med brug af 1-mg-tabletten med henblik på at afstå fra undersøgelser med højere styrker. Ansøgeren undersøgte lægemiddelstoffets opløselighed gennem det fysiologiske pH-område og bekræftede glimepirids meget lave opløselighed. Med så lav en opløsning anså ansøgeren, at selv 1-mg-styrken besad tilstrækkelig følsomhed til at detektere formuleringsforskelle. Ansøgeren konstaterede også, at det observerede fald i lægemiddelopløsningen alene kunne tilskrives glimepirids iboende egenskaber og ikke formuleringsforskelle. Vedrørende partikelstørrelsen af lægemiddelstoffet anførte ansøgeren, at der anvendes en mikroniseret kornstørrelse af glimepirid, hvilket sikrer, at 95 % af partiklerne er under 10 µm, og at 50 % af partiklerne er under 4 µm. Ansøgeren oplyste desuden, at de foreslåede tabletter udvikles som "dobbeltgængerformuleringer" ("look-alike formulations"). Som følge heraf har alle tabletstyrkerne den samme gennemsnitsvægt (170 mg) og identisk kvalitativ og kvantitativ sammensætning med hensyn til funktionelle hjælpestoffer med undtagelse af små forskelle i mængden af fyldstoffet lactosemonohydrat, som anvendes proportionelt til at kompensere for forskellene i indholdet af aktive stoffer (under 5 % af den samlede tabletvægt) som følge af de forskellige tabletstyrker. Dette medfører, at sammensætningen af de forskellige styrker vil have samme virkning på in vivo-optagelsen. Endelig anførte ansøgeren, at glimepirid udviser lineære farmakokinetiske egenskaber.

CHMP vurderede ansøgerens begrundelser og besluttede, at glimepirid var forbundet med en risiko for hyperglykæmiske reaktioner, især hos sunde testpersoner, selv ved den laveste 1-mg-dosis. CHMP gennemgik også de biofarmaceutiske data og besluttede, at det foreslåede lægemiddel og

referencelægemidlerne havde samme opløsningsprofil, når 1-mg-styrken og 4-mg-styrken sammenlignes separat. CHMP fandt, at opløsningsundersøgelserne bekræftede, at den lave opløsning af glimepirid var relateret til lægemiddelstoffet og ikke til formuleringen, og at alle styrker af det foreslåede lægemiddel havde samme kvalitative og kvantitative sammensætninger, hvilket medfører tilsvarende in vivo-optagelse. CHMP fandt det også betryggende, at partikelstørrelsen af det aktive stof kontrolleres. CHMP mente derfor, at forskelle mellem de forskellige styrker med hensyn til in vivo-andelen af stoffrigørelsen var meget usandsynlig. Vedrørende risikoen for ufuldstændig opløsning var CHMP af den opfattelse, at testen og referenceformuleringerne udviste en ensartet virkningsgrad, hvilket indikerer en lignende risiko for alle formuleringer. Derudover er fraktionen af absorberet glimepirid konsekvent beskrevet som værende ikke-dosisafhængig og tæt på 100 %, som godtgjort af den hurtige og fuldstændige absorption fra mave-tarmkanalen med en lineær forøgelse af C_{max} og AUC. CHMP var derfor af den opfattelse, at absorption ikke er afhængig eller begrænset af in vivo-stofopløsning, og at glimepirids lave opløselighed ikke forhindrer tildeling af en "biowaiver" ved styrkerne 2, 3 og 4 mg.

Afslutningsvis var CHMP af den opfattelse, at de usædvanlige forhold vedrørende sikkerheden, som der henvises til i retningslinjerne for undersøgelse af bioækvivalens, finder anvendelse på denne særlige anvendelse, til trods for anbefalingen om at bioækvivalensundersøgelser bør udføres med den højeste styrke for stoffer med lav opløselighed. CHMP mente derfor, at den bioækvivalensundersøgelse hos fastende, der blev udført med 1-mg-styrken, var acceptabel og tilstrækkelig til at påvise bioækvivalens mellem test- og referenceformuleringer under hensyntagen til testpersonernes sikkerhed. CHMP var også af den opfattelse, at de fremlagte biofarmaceutiske og farmakokinetiske data bekræftede den tilstrækkelige følsomhed af den bioanalytiske metode og yderligere støttede antageligheden af den ønskede "biowaiver" for styrkerne 2, 3 og 4 mg. CHMP mente, at en yderligere bioækvivalensundersøgelse med en dosis på 4 mg ikke kunne forventes at give væsentlig større, diskriminerende styrke mellem de forskellige formuleringer på grund af de biofarmaceutiske egenskaber ved denne glimepiridformulering, og at en sådan undersøgelse derfor ville være unødvendig og etisk uacceptabel på grund af risikoen for hyperglykæmi.

CHMP var derfor af den opfattelse, at risik/benefit-forholdet for Glimepirida Parke-Davis og relaterede navne var positivt.

Begrundelse for den positive udtalelse

Ud fra følgende betragtninger:

- CHMP gennemgik de tilgængelige data og begrundelser, der var indsendt af ansøgeren
- CHMP mente, at den udførte bioækvivalensundersøgelse var tilstrækkelig til at påvise bioækvivalens mellem det foreslåede lægemiddel og referencelægemidlerne
- CHMP vurderede, at den ønskede "biowaiver" for styrkerne 2, 3 og 4 mg var acceptabel

har CHMP anbefalet bevilling af markedsføringstilladelse, for hvilken produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen forbliver i henhold til den endelige udgave, der blev udarbejdet i forbindelse med koordineringsgruppens procedure, og som nævnt i bilag III for Glimepirida Parke-Davis og relaterede navne (se bilag I).