

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor een positief advies

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Glimepirida Parke-Davis en verwante namen (zie bijlage I)

Glimepiride is een sulfonylureum en een antihyperglykemisch middel van de tweede generatie dat wordt gebruikt bij patiënten bij wie diabetes mellitus type 2 onvoldoende onder controle werd gebracht met alleen dieet en lichaamsbeweging, of in combinatie met insuline bij patiënten bij wie dieet en lichaamsbeweging plus orale antihyperglykemische therapie niet werkten om de bloedglucosespiegel onder controle te brengen. Glimepiride is sinds 1996 in de EU goedgekeurd. De aanvrager heeft een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van Glimepirida Parke-Davis ingediend op grond van claims van wezenlijke overeenkomst met een referentiegeneesmiddel dat al in de handel verkrijgbaar is. De aanvrager heeft daarom alleen de vereiste bio-equivalentieonderzoeken uitgevoerd. Er werden echter twijfels geuit ten aanzien van het bewijs van bio-equivalentie. Het onderzoek met de tablet van 1 mg werd onvoldoende geacht als bewijs van bio-equivalentie voor de hogere sterkten, aangezien bio-equivalentieonderzoeken voor stoffen met een lage oplosbaarheid volgens de *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* (Richtsnoer voor het onderzoek naar biologische beschikbaarheid en bio-equivalentie, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr) van het CHMP met de hoogste sterkte dienen te worden uitgevoerd, tenzij de werkzame stof zeer goed oplosbaar is of om redenen in verband met veiligheid/verdraagbaarheid.

Daarom werd in juni 2012 een procedure krachtens artikel 29, lid 4, in gang gezet. Het CHMP beoordeelde het open-label, gerandomiseerde, vergelijkende onderzoek naar de biobeschikbaarheid van glimepiride 1 mg tabletten in nuchtere toestand en de onderbouwing van de onderzoeksopzet door de aanvrager.

De aanvrager verklaarde dat hij bij het opzetten van het bio-equivalentieonderzoek de ethische kwesties in verband met het risico van hypoglykemie bij gezonde volwassenen in overweging heeft genomen. Na bestudering van de beschikbare literatuur concludeerde de aanvrager dat aan onderzoeken met glimepiride in nuchtere toestand een aanzienlijk risico van hypoglykemie verbonden leek te zijn, zelfs met de dosis van 1 mg. De aanvrager overwoog vervolgens de aanvaardbaarheid van het uitvoeren van een onderzoek met de tablet van 1 mg teneinde af te kunnen zien van onderzoeken met de hogere sterkten. De aanvrager onderzocht de oplosbaarheid van de werkzame stof in het fysiologische pH-bereik en bevestigde de zeer lage oplosbaarheid van glimepiride. Hij concludeerde dat met een dergelijk lage dissolutiesnelheid zelfs voor de sterkte van 1 mg de gevoeligheid voldoende is om verschillen in formulering te detecteren. De aanvrager concludeerde ook dat de waargenomen afname in dissolutie van het middel uitsluitend te wijten is aan de inherente kenmerken van glimepiride en niet aan verschillen tussen de formuleringen. Wat betreft de deeltjesgrootte van de werkzame stof stelde de aanvrager dat er een gemicroniseerde kwaliteit van glimepiride wordt gebruikt, waardoor 95% van de deeltjes kleiner is dan 10 µm en 50% van de deeltjes kleiner is dan 4 µm. De aanvrager verklaarde ook dat de voorgestelde tabletten als 'lookalike'-formuleringen worden ontwikkeld. Het resultaat hiervan is dat alle tabletten hetzelfde gemiddelde gewicht hebben (170 mg) en een identieke kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling in termen van functionele excipiënten, met als uitzondering een aantal kleine verschillen in de hoeveelheid vulstof, lactosemonohydraat, dat proportioneel gebruikt wordt om eventuele verschillen qua inhoud van de werkzame stof (minder dan 5 % van het totale gewicht van de tablet) als gevolg van de verschillende tabletsterkten te compenseren. Dit houdt in dat de samenstellingen van de verschillende sterkten dezelfde invloed zullen hebben op de

absorptie in vivo. Tot slot stelde de aanvrager dat glimepiride lineaire farmacokinetische eigenschappen vertoont.

Het CHMP heeft de onderbouwing door de aanvrager beoordeeld en was het ermee eens dat aan glimepiride een risico van hypoglykemische reacties verbonden is, met name bij gezonde proefpersonen en ook in de laagste dosis van 1 mg. Het CHMP heeft ook de biofarmaceutische gegevens beoordeeld en was het ermee eens dat het voorgestelde geneesmiddel en de referentiegeneesmiddelen een vergelijkbaar dissolutieprofiel hebben bij vergelijking van de 1 mg- en de 4 mg-sterkten. Het CHMP concludeerde dat de dissolutieonderzoeken bevestigden dat de lage dissolutie van glimepiride eerder verband houdt met de werkzame stof dan met de formulering en dat alle sterkten van het voorgestelde geneesmiddel een vergelijkbare kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling hebben, wat leidt tot een vergelijkbare in-vivo-absorptie. Het feit dat de deeltjesgrootte van de werkzame stof wordt gecontroleerd beschouwde het CHMP ook als een geruststelling. Het CHMP was daarom van mening dat er hoogstwaarschijnlijk geen verschillen zijn tussen de verschillende sterkten als het gaat om de snelheid van geneesmiddelafgifte in vivo. Wat betreft het risico van onvolledige dissolutie concludeerde het CHMP dat de test- en referentieformuleringen vergelijkbare prestaties vertoonden, wat duidt op een vergelijkbaar risico voor alle formuleringen. Daarnaast wordt de geabsorbeerde fractie glimepiride consequent beschreven als niet-dosisafhankelijk en bijna 100%, zoals blijkt uit de snelle en volledige absorptie in het maag-darmkanaal met lineaire toename van C_{max} en AUC. Het CHMP was daarom van mening dat de absorptie niet afhankelijk is van of beperkt wordt door de dissolutie van het geneesmiddel in vivo en dat de lage oplosbaarheid van glimepiride geen beletsel vormt voor de toekenning van een "biowaiver" voor de sterkten van 2, 3 en 4 mg.

Uiteindelijk oordeelde het CHMP dat op deze aanvraag de uitzonderlijke omstandigheden ten aanzien van de veiligheid, waarnaar wordt verwezen in de *Guideline on the Investigation of Bioequivalence*, van toepassing zijn ondanks de aanbeveling tot het uitvoeren van bio-equivalentieonderzoeken met de hoogste sterkte voor stoffen met een lage oplosbaarheid. Het CHMP concludeerde daarom dat het uitgevoerde bio-equivalentieonderzoek met de sterkte van 1 mg aanvaardbaar en toereikend was voor het aantonen van de bio-equivalentie tussen de test- en referentieformuleringen, waarbij tevens de veiligheid van de proefpersonen wordt verzekerd. Het CHMP concludeerde ook dat de gepresenteerde biofarmaceutische en farmacokinetische gegevens de toereikende gevoeligheid van de bioanalytische methode bevestigden en de aanvaardbaarheid van de verzochte biowaiver voor de sterkten van 2, 3 en 4 mg verder ondersteunden. Het CHMP concludeerde dat een aanvullend bio-equivalentieonderzoek met de dosis van 4 mg naar verwachting geen aanzienlijk beter onderscheidend vermogen tussen de verschillende formuleringen zal leveren, gezien de biofarmaceutische kenmerken van deze glimepirideformulering en gezien het feit dat een dergelijk onderzoek daarom onnodig en ethisch onaanvaardbaar zou zijn wegens het risico van hypoglykemie.

Het CHMP was daarom van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Glimepirida Parke-Davis en verwante namen gunstig is.

Redenen voor een positief advies

Overwegende dat

- het CHMP de beschikbare gegevens en de door de aanvrager ingediende onderbouwing heeft beoordeeld,

- het CHMP het uitgevoerde bio-equivalentieonderzoek als toereikend beschouwt voor het aantonen van bio-equivalentie tussen het voorgestelde geneesmiddel en het referentiegeneesmiddel,
- het CHMP de verzochte biowaiver voor de sterkten van 2, 3 en 4 mg aanvaardbaar acht,

heeft het CHMP aanbevolen de handelsvergunningen te verlenen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter blijven zoals de laatste versies die overeengekomen zijn tijdens de procedure van de Coördinatiegroep zoals vermeld in bijlage III voor Glimepirida Parke-Davis en verwante namen (zie bijlage I).