

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de l'avis positif

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Glimépirida Parke-Davis et noms associés (voir Annexe I)

Le glimépiride est un agent anti-hyperglycémiant constitué d'une sulfonylurée de seconde génération, utilisé chez les patients souffrant de diabète sucré de type 2 insuffisamment contrôlé par le régime alimentaire et l'exercice, seul ou en association avec l'insuline chez les patients chez lesquels le régime alimentaire et l'exercice plus un traitement anti-hyperglycémiant oral n'ont pas permis de contrôler le glucose sanguin. Le glimépiride est autorisé dans l'UE depuis 1996. Le requérant a soumis une demande d'autorisation de mise sur le marché pour Glimépirida Parke-Davis, basée sur des revendications d'une importante similitude avec le produit de référence commercialisé. Le demandeur n'a donc réalisé que les études de bioéquivalence exigées. Cependant, des inquiétudes ont été soulevées concernant la preuve de la bioéquivalence, l'étude menée avec le comprimé dosé à 1 mg étant considérée comme insuffisante pour apporter la preuve de la bioéquivalence pour les dosages plus élevés, car les études de bioéquivalence pour les substances de faible solubilité doivent être menées à la dose la plus élevée, conformément à la ligne directrice du CHMP relative à l'étude de la bioéquivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr), sauf si le principe actif est hautement soluble ou s'il existe des raisons de sécurité ou de tolérabilité.

Une procédure au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE, a donc été lancée en juin 2012. Le CHMP a évalué l'étude comparative ouverte et randomisée de la biodisponibilité du glimépiride en comprimés de 1 mg dans des conditions de jeûne, ainsi que les justifications du demandeur présentées pour la conception de l'étude.

Le demandeur a déclaré qu'il a pris en compte les inquiétudes éthiques liées au risque d'hypoglycémie chez les adultes sains, lors de la conception de l'étude de bioéquivalence. Après examen de la littérature disponible, le demandeur a conclu que les études de jeûne concernant le glimépiride semblent être associées à un risque considérable d'hypoglycémie, même à la dose de 1 mg. Le demandeur a ensuite exploré l'acceptabilité d'une étude menée avec le comprimé dosé à 1 mg, afin de pouvoir déroger aux études utilisant les dosages plus élevés. Le demandeur a étudié la solubilité de la substance médicamenteuse sur l'ensemble des valeurs de pH de l'intervalle physiologique et a confirmé la très faible solubilité du glimépiride. Avec un taux de dissolution aussi faible, le demandeur a estimé que même le dosage à 1 mg possède une sensibilité suffisante pour détecter des différences dans les formulations. Le demandeur a également considéré que la diminution observée dans la dissolution du médicament pouvait être entièrement attribuée aux caractéristiques inhérentes du glimépiride et non aux différences de formulation. Concernant la taille des particules de la substance médicamenteuse, le demandeur a déclaré qu'une qualité micronisée du glimépiride est utilisée, assurant que 95 % des particules sont d'une taille inférieure à 10 μ et que 50 % des particules mesurent moins de 4 μ . Le demandeur a également déclaré que les comprimés proposés sont développés en tant que formulations ressemblantes. Par conséquent, tous les dosages des comprimés ont le même poids moyen (170 mg) et une composition qualitative et quantitative identiques (en termes d'excipients fonctionnels, à l'exception de différences mineures dans la quantité de diluant, le lactose monohydraté, qui est utilisé proportionnellement pour compenser les différences dans le contenu de principe actif (moins de 5% du poids total du comprimé) résultant de la gamme de dosages des comprimés. Ceci implique que la composition des différents dosages aura le même impact sur l'absorption *in vivo*. Enfin, le demandeur a précisé que le glimépiride présente des propriétés pharmacocinétiques linéaires.

Le CHMP a évalué les justifications du demandeur et a reconnu que le glimépiride est associé à un risque de réactions hypoglycémiques, en particulier chez les sujets sains, y compris à la dose la plus faible de 1 mg. Le CHMP a également examiné les données biopharmaceutiques et a convenu que les produits proposés et les produits de référence ont des profils de dissolution similaires, lorsque l'on compare séparément les dosages de 1 mg et de 4 mg. Le CHMP a considéré que les études de dissolution confirmaient que la faible dissolution du glimépiride est liée à la substance médicamenteuse plutôt qu'à la formulation et que tous les dosages du produit proposé ont des compositions qualitatives et quantitatives similaires, ce qui conduit à une absorption *in vivo* similaire. Le CHMP a également considéré comme rassurant le fait que la taille des particules de principe actif est contrôlée. Le CHMP était par conséquent d'avis que des différences entre les divers dosages en ce qui concerne la vitesse *in vivo* de libération du médicament sont très peu probables. Concernant le risque de dissolution incomplète, le CHMP a estimé que les formulations du produit à tester et celles du produit de référence présentaient des performances similaires, indiquant un risque similaire pour toutes les formulations. De plus, la fraction de glimépiride absorbée est décrite de manière cohérente comme étant non dose-dépendante et proche de 100 %, comme le prouve l'absorption rapide et complète dans le tractus gastro-intestinal, avec une augmentation linéaire de la C_{max} et de l'ASC. Le CHMP a dès lors estimé que l'absorption n'est pas dépendante de la dissolution du médicament *in vivo* ni limitée par cette dernière et que la faible solubilité du glimépiride n'empêche pas l'octroi d'une biodérogation pour les dosages à 2, 3 et 4 mg.

En conclusion, le CHMP était d'avis que les conditions exceptionnelles concernant la sécurité, mentionnées dans la ligne directrice sur l'étude de la bioéquivalence, sont applicables à cette demande particulière, malgré la recommandation que les études de bioéquivalence doivent être menées avec le dosage le plus élevé pour les substances de faible solubilité. Par conséquent, le CHMP a considéré que l'étude de bioéquivalence menée dans des conditions de jeûne utilisant le dosage à 1 mg était acceptable et appropriée pour démontrer la bioéquivalence entre les formulations du produit à tester et celles du produit de référence, tout en assurant la sécurité des sujets inclus dans l'étude. Le CHMP a également estimé que les données biopharmaceutiques et pharmacocinétiques présentées confirmaient la sensibilité adéquate de la méthode bioanalytique et étayaient plus avant l'acceptabilité de la biodérogation sollicitée pour les dosages à 2, 3 et 4 mg. Le CHMP a considéré qu'il ne peut être anticipé qu'une étude supplémentaire de bioéquivalence avec le dosage à 4 mg démontrerait un pouvoir discriminant sensiblement meilleur entre les différentes formulations, étant donné les caractéristiques biopharmaceutiques de cette formulation du glimépiride et qu'une telle étude serait par conséquent inutile et inacceptable du point de vue éthique, vu le risque d'hypoglycémie.

Le CHMP a par conséquent estimé que le rapport bénéfice/risque de Glimépiride Parke-Davis et noms associés est favorable.

Motifs de l'avis positif

Considérant que

- le CHMP a examiné les données disponibles et les justifications soumises par le demandeur;
- le CHMP a jugé l'étude de bioéquivalence qui a été menée comme étant adéquate pour démontrer la bioéquivalence entre le produit proposé et le produit de référence;
- le CHMP a considéré que la biodérogation sollicitée pour les dosages à 2, 3 et 4 mg était acceptable,

le CHMP a recommandé l'octroi des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice restent identiques aux versions finales auxquelles est parvenu le groupe de coordination au cours de sa procédure, comme mentionné à l'annexe III pour Glimepirida Parke-Davis et noms associés (voir Annexe I).