

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za pozitivno mnenje

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Glimepirida Parke-Davis in povezanih imen (glej Prilogo I)

Glimepirid je druga generacija antihiperglikemičnih učinkovin iz skupine sulfonilsečnin za uporabo pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (*diabetes mellitus tipa 2*), ki ni zadostno nadzorovana samo z dieto in telesno dejavnostjo, ali za uporabo skupaj z insulinom pri bolnikih, pri katerih z dieto in telesno dejavnostjo ter terapijo s peroralnimi antihiperglikemičnimi zdravili ni bilo mogoče nadzorovati glukoze v krvi. V EU je odobren od leta 1996. Predlagatelj je predložil vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom Glimepirida Parke-Davis na podlagi trditev o bistveni podobnosti z referenčnim zdravilom na trgu. Torej je izvedel le zahtevane študije biološke enakovrednosti. Vendar so bili v zvezi s študijo, opravljeno z 1-miligramsko tableto, izraženi pomisleki, da za večje jakosti ni dovolj dokazov o biološki enakovrednosti, saj bi bilo treba študije biološke enakovrednosti za slabo topne snovi opraviti pri največji jakosti, kot je to določeno v *Smernicah Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) o raziskavah biološke enakovrednosti („CHMP Guideline on the Investigation of Bioequivalence“*, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr), razen če je zdravilna učinkovina dobro topna ali za to obstajajo varnostni/tolerančni razlogi.

Zato se je junija 2012 začel postopek na podlagi člena 29(4). Odbor CHMP je ocenil odprto klinično randomizirano primerjalno študijo biološke uporabnosti 1-miligramskih tablet glimepirida pri uporabi na tešče in utemeljitve predlagatelja v zvezi z zasnovo študije.

Predlagatelj je navedel, da je ob zasnovi študije biološke enakovrednosti upošteval etične pomisleke v zvezi s tveganjem hipoglikemične reakcije pri zdravih odraslih osebah. Ob pregledu dostopne literature je ugotovil, da je mogoče študije, ki so bile opravljene na tešče in so vključevale glimepirid, očitno povezati s precejšnjim tveganjem hipoglikemične reakcije, in sicer tudi pri uporabi 1-miligramskega odmerka. Zato je proučil dopustnost izvedbe študije z uporabo 1-miligramske tablete, da bi se tako izognil študijam z uporabo večjih jakosti. Proučil je topnost zdravilne učinkovine v razponu fiziološkega pH in potrdil ugotovitev, da je glimepirid zelo slabo topen. Menil je, da je ob tako nizki stopnji raztapljanja že 1-miligramska jakost dovolj občutljiva, da omogoča zaznavanje razlik v formulaciji. Hkrati je še menil, da je mogoče ugotovljeno manjše raztapljanje zdravilne učinkovine pripisati le temeljnim značilnostim glimepirida, ne pa razlikam v formulaciji. V zvezi z velikostjo delcev zdravilne učinkovine je navedel, da se uporablja mikronizirani glimepirid, kar pomeni, da je 95 % delcev manjših od 10 µm, 50 % delcev pa manjših od 4 µm. Navedel je še, da so predlagane tablete zasnovane na podlagi „dvojniških formulacij“. Posledično imajo vse jakosti tablet enako povprečno maso (170 mg) ter enako kakovostno in količinsko sestavo z vidika funkcionalnih pomožnih snovi, razen manjših razlik v količini polnila laktoza monohidrata, ki se uporablja sorazmerno za izravnavo razlik v vsebnosti zdravilne učinkovine (manj kot 5 % skupne mase tablet), kar je posledica različnih jakosti tablet. To pomeni, da bo imela sestava pri različnih jakostih enak učinek na absorpcijo *in vivo*. Nazadnje je še navedel, da glimepirid kaže linearne farmakokinetične lastnosti.

Odbor CHMP se je po oceni predlagateljevih utemeljitev strinjal, da je glimepirid povezan s tveganjem hipoglikemičnih reakcij, še zlasti pri zdravih preskušancih, in sicer tudi pri najnižjem 1-miligramskem odmerku. Proučil je tudi biofarmacevtske podatke in se strinjal, da imata predlagano in referenčno zdravilo podoben profil raztapljanja, kadar ločeno primerjamo 1-miligramsko in 4-miligramsko jakost. Pri tem je menil, da so študije v zvezi z raztapljanjem potrdile, da se slaba topnost glimepirida navezuje na zdravilno učinkovino in ne na formulacijo ter da imajo vse jakosti predlaganega zdravila

enako kakovostno in količinsko sestavo, kar vodi do podobne absorpcije *in vivo*. Menil je še, da k večji gotovosti pripomore tudi dejstvo, da je zagotovljen nadzor nad velikostjo delcev zdravilne učinkovine. Zato po njegovem mnenju ni zelo verjetno, da bi razlike med posameznimi jakostmi vplivale na sproščanje zdravilne učinkovine *in vivo*. Kar zadeva tveganje nepopolnega raztapljanja, je menil, da sta se testna in referenčna formulacija obnašali podobno, kar kaže na podobno tveganje za vse formulacije. Poleg tega se frakcija absorbiranega glimepirida dosledno opisuje kot neodvisna od odmerka in skoraj 100-odstotna, kar se kaže v hitri in popolni absorpciji v prebavnem traktu z linearnim povečevanjem največje koncentracije (C_{max}) in površine pod krivuljo (AUC). Zato je menil, da absorpcija ni niti odvisna od raztapljanja zdravilne učinkovine *in vivo* niti ni zaradi tega omejena ter da je mogoče kljub slabi topnosti glimepirida odobriti izvzetje iz obveznosti izvedbe študij biološke enakovrednosti („biowaiver“) za 2-, 3- in 4-miligramsko jakost.

Odbor CHMP je zato menil, da se v tem posebnem primeru kljub priporočilu, da je treba študije biološke enakovrednosti za slabo topne snovi opraviti pri največji jakosti, uporabljajo posebni pogoji v zvezi z varnostjo iz *Smernic CHMP o raziskavah biološke enakovrednosti*. Zato je menil, da je bila izvedena študija biološke enakovrednosti z uporabo 1-miligramske jakosti na tešče sprejemljiva in primerna kot dokaz biološke enakovrednosti med testno in referenčno formulacijo, z njo pa je bila zagotovljena tudi varnost sodelujočih v študiji. Poleg tega je še menil, da predloženi biofarmacevtski in farmakokinetični podatki potrjujejo primerno občutljivost bioanalitične metode ter dodatno dokazujejo, da je zahtevano izvzetje iz obveznosti izvedbe študij biološke enakovrednosti za 2-, 3- in 4-miligramsko jakost dopustno. Odbor je menil, da nadaljnja študija biološke enakovrednosti s 4-miligramskim odmerkom – ob upoštevanju biofarmacevtskih lastnosti te formulacije glimepirida – verjetno ne bi zagotovila bistveno boljše diskriminacijske moči med posameznimi formulacijami, zato bi bila taka študija nepotrebna, zaradi tveganja hipoglikemične reakcije pa bi bila tudi etično nesprejemljiva.

Zato je po njegovem mnenju razmerje med koristmi in tveganji zdravila Glimepirida Parke-Davis in povezanih imen ugodno.

Podlaga za pozitivno mnenje

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor CHMP je pregledal dostopne podatke in utemeljitve predlagatelja;
- Menil je, da je bila izvedena študija biološke enakovrednosti primerna kot dokaz biološke enakovrednosti med predlaganim in referenčnim zdravilom;
- Prav tako je menil, da je zahtevano izvzetje iz obveznosti izvedbe študij biološke enakovrednosti za 2-, 3- in 4-miligramsko jakost dopustno,

je odbor CHMP priporočil odobritev dovoljenja za promet z zdravilom, katerega povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo ostanejo enaki kot končne različice, dogovorjene med postopkom Usklajevalne skupine, kot je navedeno v Prilogi III za zdravilo Glimepirida Parke-Davis in povezana imena (glej Prilogo I).