

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Относно продукта

Gelisia и свързаните с него имена представлява гел за очи, съдържащ тимолол 1 mg/g.

Тимолол е β_1 и β_2 неселективен блокиращ агент на адренергичните рецептори. Очната хипертензия най-често настъпва в резултат на нарушен дренаж на вътреочната течност от предната камера. Последващото натрупване на вътреочно налягане (ВОН) се счита за най-важният рисков фактор за развитие и прогресия на глаукома, оптична невропатия, водеща до слепота (Johnson et al., 2010 г.).

Глаукомата може да се класифицира като откритоъгълна, закритоъгълна или вродена, като всеки вид е разделен на първични и вторични видове, когато основната причина за глаукомата може да бъде установена или не. Механизмът на действие, чрез който тимолол понижава ВОН, е свързан с намаляване на образуването на вътреочна течност, но точният механизъм не е ясно определен. Смята се обаче, че действието му се медира от инхибирането на увеличавения синтез на cAMP, причинен от ендогенна β -адренергична стимулация. След локално офталмологично приложение тимолол причинява системно адренергично β -блокиране на цилиарния епител, като инхибира синтеза на cAMP, което води до намаляване на производството на вътреочна течност и оттам — до намаляване на ВОН (Nieminen et al., 2007; Kiland et al., 2016; Sah et al., 2017).

Локалното приложение на офталмологичен тимолол, особено във водна форма, може да доведе до системно адренергично β -блокиране, причинено от абсорбцията на тимолол от окото през епитела на конюнктивата, лакрималните канали, назалната лигавица и стомашно-чревния тракт в системната циркулация, което може да доведе до сърдечносъдови и респираторни нежелани ефекти (Nieminen et al., 2007; Volotinen et al., 2011). Гел формите на офталмологичния тимолол са разработени като алтернатива на водните такива с цел да се намали системната им абсорбция и последващите нежелани ефекти, като същевременно се запазва необходимата терапевтична активност (Nieminen et al., 2007).

Предложени показания

Предлага се Gelisia и свързаните с него имена да бъдат показани за:

Намаляване на повишеното вътреочно налягане при пациенти със:

- очна хипертензия,
- хронична откритоъгълна глаукома.

Показанието е изцяло в съответствие с референтния продукт Geltim.

Правен контекст

В Проектонасоките относно качеството и еквивалентността на продуктите с локално приложение (CHMP/QWP/708282/2018) са описани сценарии, при които изследването за еквивалентност на продуктите с локално приложение може да подкрепи твърдението за терапевтична еквивалентност с контролните лекарствени продукти *вместо* клиничните изпитвания за терапевтична еквивалентност. Където е подходящо, еквивалентността по отношение на качеството може да се установи, като се използват сравнителни данни с лекарствения продукт, използван за сравнение, по отношение на фармацевтичната форма, качествения и количествения състав, микроструктурата/физичните свойства и характеристиките на продукта (напр. разтваряне, *in vitro* тест за освобождаване и метод за

прилагане). За целите на настоящите насоки това се нарича „разширена фармацевтична еквивалентност“.

Предложеният продукт първоначално съдържа сходни помощни вещества като референтния лекарствен продукт (първоначален състав). По време на фазата на оценка на DCP заявителят преформулира крайния продукт (търговска формулировка). След това преформулиране качественият състав на Gelisia 1 mg/g гел за очи е същият като на референтния продукт Geltim LP 1 mg/g гел за очи.

В подкрепа на хибридно заявление заявителят представи данни в подкрепа на разширената фармацевтична еквивалентност, състоящи се от сравнителни данни за външен вид, цвят, опалесценция, размер на частиците, идентификация на тимолол, анализ на тимолол, pH, осмолалитет, вискозитет и свързани вещества, в три партиди от референтния продукт и четири партиди от тестовия продукт, три от които направени с първоначалната формулировка и една с окончателната формулировка, предложена за търговска употреба.

Критериите за приемане на разширената фармацевтична еквивалентност се считат за изпълнени в съответствие с насоките. Поради това не е представено проучване на клиничната еквивалентност.

Заявителят твърди, че не е възможен статистически анализ на параметрите външен вид, цвят, опалесценция, размер и идентификация на частиците, тъй като резултатите не са числови, а само посочени за съответствие с избрания критерий за приемане. Освен това за свързаните вещества всички резултати са толкова ниски, че не е възможно да се направи статистически анализ; наблюдава се обаче, че профилите на примесите са сравними.

Доказана е съпоставимост за осмолалитет, плътност и повърхностно напрежение. Въпреки това, за разлика от референтната държава членка Нидерландия (RMS NL), това не е прието за възможно от засегнатата държава членка Испания (CMS ES) за параметъра вискозитет, тъй като са предоставени много хетерогенни данни без адекватна стратегия за вземане на проби.

Като цяло CMS ES взема под внимание сравнимостта на вискозитета, най-критичната характеристика на качеството, недостатъчно доказан, а именно: *in vitro* еквивалентността за параметъра вискозитет не е доказана с адекватна статистическа методология в съответствие с *Дискуссионния документ относно статистическата методология за сравнителна оценка на атрибутите на качеството при разработването на лекарствени продукти*. Няма „протокол за сравнение на данни относно характеристиките на качеството“, в който е определена стратегията за вземане на проби, което поражда опасения относно представителността на използваните партиди; анализирани са неподходящи проби за оценка на вискозитета по време на срока на годност. В допълнение не са съгласувани обосновки за клиничната липса на значимост на вискозитета.

В допълнение в подкрепа на това заявление заявителят извършва *in-vitro* тест за лекарствено освобождаване (IVRT). Тестът е извършен съгласно принципите на горепосочените насоки; забелязано е обаче, че предоставената информация за метода не е достатъчна по отношение на експерименталните условия, количеството на пробата и постигането на условия за ограничаване на разреждането. Освен това валидирането на IVRT не е обсъдено във връзка с междинната прецизност, устойчивостта и разграничителната способност. Заявителят е обосновал липсата на проучвания на междинната прецизност и устойчивостта, тъй като този тест не е предназначен за рутинно тестване за КК и е извършен само веднъж.

Тъй като разграничителната способност не е доказана, резултатите от проучването на IVRT могат да се разглеждат само като подкрепящи. Въпреки това резултатите потвърждават, че при IVRT не се наблюдава значителна разлика между изпитвания и референтния продукт.

Цялостно обобщение на научната оценка на CHMP

В процедурата по сезиране на CHMP са повдигнати три основни въпроса, които се отнасят до 1) *in vitro* еквивалентността между прилагания продукт и референтния продукт за параметъра вискозитет не е доказана с подходяща статистическа методология, която се позовава на *Дискуссионния документ относно статистическата методология за сравнителна оценка на характеристиките за качество при разработването на лекарствени продукти*; 2) опасения относно представителността на партидите, използвани за оценка на параметъра вискозитет; 3) неприемливост на *post-hoc* обосновките на клиничната липса на значимост на вискозитета.

По отношение на първата и втората точка е направено допълнително статистическо сравнение на вискозитета чрез комбиниране на наличните данни за стабилност на динамичния вискозитет на изпитвания продукт с данните за вискозитета на изпитвания и референтния продукт, предоставени за обосновка на разрешението да не се провеждат *in vivo* изследвания при оценка на биоеквивалентността, за да се увеличи обемът на извадката и да се получат проби от партии със сходна възраст.

Като взема предвид наличните данни и извършените допълнителни изчисления, CHMP заключава, че сходството във вискозитета на изпитвания и референтния продукт е установено, като са взети предвид всички налични партии. Поради това като цяло се счита, че е демонстрирана разширена фармацевтична еквивалентност.

По отношение на третата точка CHMP също приема, че вискозитетът не може да бъде фактор, ограничаващ освобождаването на тимолол, и е известно от литературата (Zhu et al., 2008), че вискозитетът на крайния продукт има минимално влияние върху абсорбцията на тимолол *in vivo*. Независимо от това, тъй като вискозитетът се счита за значима характеристика на качеството, може да се очаква демонстриране на сходство.

В заключение CHMP счита, че е демонстрирана разширена фармацевтична еквивалентност, включително *по отношение на* вискозитета, а оттам — и терапевтичната еквивалентност на Gelisia и свързаните с него имена и референтния лекарствен продукт. Поради това CHMP счита, че съотношението полза/риск за Gelisia и свързаните с него имена е благоприятно.

Основания за становището на CHMP

Като се има предвид, че:

- Комитетът взе предвид сезирането по член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО.
- Комитетът разглежда съвкупността от наличните данни във връзка с повдигнатите възражения като потенциален сериозен риск за общественото здраве относно доказването на еквивалентност, по-специално относно параметъра за качество вискозитет.
- Комитетът счита, че наличните данни установяват терапевтичната еквивалентност на Gelisia и свързаните с него имена с референтния лекарствен продукт въз основа на демонстрирана разширена фармацевтична еквивалентност.

В резултат на това Комитетът счита, че съотношението полза/риск за Gelisia и свързаните с него имена е благоприятно и поради това препоръчва да се издаде(ат) разрешение(я) за

употреба за лекарствените продукти, посочени в Приложение I към становището на CHMP. Информацията за продукта се запазва съгласно окончателната версия, одобрена по време на процедурата на координационната група, както е посочено в Приложение III към становището на CHMP.