

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

O přípravku

Gelisia a související názvy je oční gel obsahující timolol 1 mg/g.

Timolol je neselektivní blokátor β_1 a β_2 adrenergních receptorů. Oční hypertenze se nejčastěji vyskytuje v důsledku zhoršeného odtoku komorové vody z přední komory. Za nejvýznamnější rizikový faktor pro rozvoj a progresi glaukomu, oslepující optické neuropatie, je považováno následné zvýšení nitroočního tlaku (intraocular pressure, IOP) (Johnson a kol., 2010).

Glaukom lze klasifikovat jako glaukom s otevřeným úhlem, uzavřeným úhlem nebo vrozený, přičemž každý typ je rozdělen na primární a sekundární typy, pokud je možné identifikovat základní příčinu glaukomu, či nikoli. Mechanismus účinku, kterým timolol snižuje IOP, souvisí se snížením tvorby komorové vody, avšak přesný mechanismus není jasně definován. Předpokládá se však, že jeho účinek je zprostředkován inhibicí zvýšené syntézy cAMP způsobené endogenní β -adrenergní stimulací. Po topickém očním podání timolol způsobuje systémovou adrenergní β -blokádou v ciliárním epitelu, čímž inhibuje syntézu cAMP, což vede k poklesu tvorby komorové vody a následně ke snížení nitroočního tlaku (Nieminen a kol., 2007; Kiland a kol., 2016; Sah a kol., 2017).

Topické podání očního timololu, zejména vodného přípravku, může vést k systémové adrenergní β -blokádě způsobené absorpcí timololu z oka přes spojivkový epitel, slzné kanálky, nosní sliznici a gastrointestinální trakt do systémového oběhu, což může vést k nežádoucím kardiovaskulárním a respiračním účinkům (Nieminen a kol., 2007; Volotinen a kol., 2011). Jako alternativa k vodným přípravkům byly vyvinuty přípravky ve formě gelu obsahující oční timolol s cílem snížit jejich systémovou absorpci a následné nežádoucí účinky a zároveň zachovat požadovanou terapeutickou aktivitu (Nieminen a kol., 2007).

Navrhované indikace

Navrhuje se, aby přípravek Gelisia a související názvy byl indikován ke:

Snížení zvýšeného nitroočního tlaku u pacientů s:

- oční hypertenzí,
- chronickým glaukomem s otevřeným úhlem.

Indikace je plně v souladu s referenčním přípravkem Geltim.

Právní kontext

Návrh pokynu pro kvalitu a rovnocennost topických přípravků (CHMP/QWP/708282/2018) popisuje scénáře, ve kterých může testování ekvivalence topických přípravků podpořit tvrzení o terapeutické rovnocennosti se srovnávacími léčivými přípravky *namísto* klinických hodnocení terapeutické ekvivalence. Rovnocennost s ohledem na kvalitu může být případně stanovena na základě srovnávacích údajů se srovnávacím léčivým přípravkem, pokud jde o lékovou formu, kvalitativní a kvantitativní složení, mikrostrukturu / fyzikálních vlastnosti a působení přípravku (např. disoluce, test uvolňování *in vitro* a způsob podání). Pro účely tohoto pokynu se tento postup označuje jako „prodloužená farmaceutická ekvivalence“.

Navrhovaný přípravek zpočátku obsahoval podobné pomocné látky jako referenční léčivý přípravek (původní přípravek). Během fáze hodnocení decentralizovaného postupu registrace žadatel změnil složení konečného přípravku (komerčního přípravku). Po této změně složení je kvalitativní složení

přípravku Gelisia 1 mg/g oční gel stejné jako složení referenčního přípravku Geltim LP 1 mg/g oční gel.

Na podporu hybridní žádosti předložil žadatel údaje podporující rozšířenou farmaceutickou ekvivalenci, které sestávaly ze srovnávacích údajů o vzhledu, barvě, opalescenci, velikosti částic, identifikaci timololu, stanovení obsahu timololu, pH, osmolalitě, viskozitě a příbuzných látkách ve třech šaržích referenčního přípravku a čtyřech šaržích testovaného přípravku, z nichž tři byly vyrobeny s původním přípravkem a jedna s konečným přípravkem navrženým k uvedení na trh.

Rozšířená kritéria přijatelnosti farmaceutické ekvivalence byla považována za splněná v souladu s pokyny. Proto nebyla předložena žádná studie klinické rovnocennosti.

Žadatel tvrdil, že pro parametry vzhled, barva, opalescence, velikost částic a identifikace není možná žádná statistická analýza, protože výsledky nejsou číselné, ale pouze uvádějí, že splňují kritérium přijatelnosti, což bylo akceptováno. Také v případě příbuzných látek jsou výsledky tak nízké, že statistická analýza není možná; nicméně je pozorováno, že profily nečistot jsou srovnatelné.

Byla prokázána srovnatelnost u osmolality, hustoty a povrchového napětí. Na rozdíl od referenčního členského státu Nizozemsko srovnatelnost však nebyla považována členským státem Španělsko (CMS ES) za možnou v případě parametru viskozity, protože byly předloženy velmi heterogenní údaje bez odpovídající strategie odběru vzorků.

Celkově měl CMS ES za to, že nebyla dostatečně prokázána srovnatelnost viskozity, nejzásadnějšího atributu kvality, a sice: ekvivalence *in vitro* pro parametr viskozity nebyla prokázána vhodnou statistickou metodikou v souladu s *diskusním dokumentem o statistické metodice pro srovnávací hodnocení kvalitativních atributů ve vývoji léčiv*. Nebyl vypracován žádný „protokol pro porovnávání údajů o kvalitativních attributech“, ve kterém by byla definována strategie odběru vzorků, což vyvolalo obavy ohledně reprezentativnosti použitých šarží; byly analyzovány nedostatečné vzorky k posouzení viskozity během doby použitelnosti. Kromě toho nebylo možné se dohodnout na odůvodnění klinické irelevantnosti viskozity.

Na podporu této žádosti navíc žadatel provedl *in vitro* test na uvolňování léčivého přípravku (IVRT). Test byl proveden v souladu se zásadami výše uvedených pokynů, bylo však zjištěno, že poskytnuté informace o metodě nejsou dostatečné ve vztahu k experimentálním podmínkám, množství vzorku a dosažení stavu ponoření. Kromě toho nebyla diskutována validace IVRT z hlediska mezilehlé přesnosti, robustnosti a diskriminační síly.

Žadatel odůvodnil neprovedení studií mezilehlé přesnosti a robustnosti, neboť tento test není určen k rutinnímu testování kontroly kvality a byl proveden pouze jednou. Vzhledem k tomu, že nebyla doložena diskriminační síla, lze výsledky studie IVRT považovat pouze za podpůrné. Výsledky však potvrdily, že v IVRT nebyl mezi testovaným a referenčním přípravkem pozorován žádný významný rozdíl.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

V rámci postupu přezkoumání výborem CHMP byly vzneseny tři hlavní otázky, které se týkaly 1) ekvivalence *in vitro* mezi přípravkem, pro který byla podána žádost, a referenčním přípravkem pro parametr viskozita nebyla prokázána vhodnou statistickou metodikou založenou na *diskusním dokumentu o statistické metodice pro srovnávací hodnocení kvalitativních vlastností při vývoji*

léčivého přípravku; 2) obav ohledně reprezentativnosti šarží použitých k hodnocení parametru viskozity; 3) nepřijatelnosti *post-hoc* odůvodnění klinické irelevantnosti viskozity.

S ohledem na první a druhý bod bylo provedeno další statistické srovnání viskozity na základě kombinace dostupných údajů o stabilitě dynamické viskozity testovaného přípravku s údaji o viskozitě testovaného a referenčního přípravku předložených k odůvodnění výjimky, a to za účelem zvětšení velikosti vzorku a získání vzorků ze šarží podobného stáří.

Po zvážení dostupných údajů a provedených dodatečných výpočtů dospěl výbor CHMP k závěru, že vzhledem k počtu dostupných šarží byla zjištěna podobnost viskozity testovaných a referenčních přípravků. Proto se celkově dospělo k závěru, že rozšířená farmaceutická ekvivalence byla prokázána.

Pokud jde o třetí bod, výbor CHMP rovněž uznává, že viskozita nemusí být faktorem omezujícím uvolňování timololu, a z literatury (Zhu a kol., 2008) je známo, že viskozita konečného přípravku má minimální dopad na absorpci timololu *in vivo*. Nicméně vzhledem k tomu, že viskozita je považována za relevantní vlastnost kvality, lze očekávat prokázání podobnosti.

Závěrem lze říci, že výbor CHMP je toho názoru, že byla prokázána rozšířená farmaceutická ekvivalence, včetně viskozity, a že byla stanovena terapeutická ekvivalence přípravku Gelisia a souvisejících názvů s referenčním léčivým přípravkem. Výbor CHMP proto považuje poměr přínosů a rizik přípravku Gelisia a souvisejících názvů za příznivý.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor zvážil předložení záležitosti k přezkoumání podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES.
- Výbor zvážil veškeré dostupné údaje týkající se námitek vznesených jako potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví při prokázání ekvivalence, konkrétně v souvislosti s viskozitou jakožto parametru kvality.
- Výbor usoudil, že dostupné údaje prokazují terapeutickou rovnocennost přípravku Gelisia a souvisejících názvů s referenčním léčivým přípravkem na základě prokázání rozšířené farmaceutické ekvivalence.

Výbor se proto domnívá, že poměr přínosů a rizik přípravku Gelisia a souvisejících názvů je příznivý, a doporučuje proto udělit rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky uvedené v příloze I stanoviska výboru CHMP. Informace o přípravku jsou nadále v souladu s konečnou verzí odsouhlasenou v průběhu postupu koordinační skupiny, jak je uvedeno v příloze III stanoviska výboru CHMP.