

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Om produktet

Gelisia og relaterede navne er en øjengel, der indeholder timolol 1 mg/g.

Timolol er et β_1 - og β_2 -nonselektivt adrenerg receptorblokerende stof. Okulær hypertension forekommer oftest som følge af nedsat dræning af kammervæske fra det forreste kammer. Den deraf følgende dannelse af intraokulært tryk (IOP) anses for at være den vigtigste risikofaktor for udvikling og progression af glaukom, en optisk neuropati, der kan indebære synstab (Johnson et al., 2010).

Glaukom kan klassificeres som åbenvinklet, lukketvinklet eller medfødt, og hver type kan underinddeles i primære og sekundære typer, når den underliggende årsag til glaukom kan eller ikke kan identificeres. Virkningsmekanismen, hvorved timolol sænker IOP, skal ses i sammenhæng med faldet i dannelsen af kammervæske, men den præcise mekanisme er ikke klart defineret. Det menes dog, at virkningen medieres af hæmningen af den øgede cAMP-syntese forårsaget af endogen β -adrenerg stimulation. Efter topisk oftalmisk administration forårsager timolol systemisk adrenerg β -blokering i det ciliære epitel og hæmmer syntesen af cAMP, hvilket medfører et fald i dannelsen af kammervæske og dermed en reduktion i IOP (Nieminen et al., 2007, Kiland et al., 2016, Sah et al., 2017).

Topisk administration af oftalmisk timolol, navnlig til væskeformuleringen, kan medføre systemisk adrenerg β -blokering, som skyldes absorption af timolol fra øjet gennem det konjunktivale epitel, tårkanaler, næseslimhinder og mave-tarm-kanalen, til det systemiske kredsløb, hvilket kan medføre kardiovaskulære og respiratoriske bivirkninger (Nieminen et al., 2007, Volotinen et al., 2011). Der er udviklet gelformuleringer af oftalmisk timolol som et alternativ til væskeformuleringer med det formål at reducere den systemiske absorption og de deraf følgende bivirkninger, samtidig med at den nødvendige terapeutiske aktivitet opretholdes (Nieminen et al., 2007).

Foreslåede indikationer

Gelisia og relaterede navne foreslås indiceret til:

Reduktion af forhøjet intraokulært tryk hos patienter med:

- okulær hypertension,
- kronisk åbenvinklet glaukom.

Indikationen er fuldstændig i overensstemmelse med referenceproduktet Geltim.

Lovgivningsmæssig baggrund

Udkast til retningslinjer for topiske produkters kvalitet og ækvivalens (CHMP/QWP/708282/2018) beskriver scenarier, hvor ækvivalenstest af topiske produkter kan understøtte en påstand om terapeutisk ækvivalens med sammenligningslægemidler i stedet for kliniske forsøg vedrørende terapeutisk ækvivalens. Ækvivalens med hensyn til kvalitet kan om nødvendigt fastslås ved hjælp af sammenlignelige data med sammenligningslægemidlet for så vidt angår lægemiddelform, kvalitativ og kvantitativ sammensætning, mikrostruktur/fysiske egenskaber og produktegenskaber (f.eks. opløsning, *in vitro*-frigivelsestest og administrationsmetode). Dette kaldes "udvidet farmaceutisk ækvivalens" i disse retningslinjer.

Det ansøgte produkt indeholdt oprindeligt de samme hjælpestoffer som referencelægemidlet (oprindelig formulering). Under DCP-vurderingsfasen reformulerede ansøgeren det færdige

produkt (kommerciel formulering). Efter denne reformulering er den kvalitative sammensætning af Gelisia 1 mg/g øjengel den samme som for referenceproduktet Geltim LP 1 mg/g øjengel.

Til støtte for den hybride ansøgning fremlagde ansøgeren data til støtte for den udvidede farmaceutiske ækvivalens bestående af komparative data for udseende, farve, opalescens, partikelstørrelse, identifikation af timolol, timolol-assay, pH, osmolalitet, viskositet og relaterede stoffer i tre batches af referenceproduktet og fire batches af testproduktet, hvoraf tre vedrørte den oprindelige formulering, og én vedrørte den endelige formulering foreslået til markedsføring.

De udvidede godkendelseskriterier for lægemiddelækvivalens blev anset for at være opfyldt i overensstemmelse med retningslinjerne. Der blev derfor ikke forelagt en undersøgelse af klinisk ækvivalens.

Ansøgeren hævdede, at det ikke var muligt at foretage en statistisk analyse af parametrene udseende, farve, opalescens, partikelstørrelse og identifikation, da resultaterne ikke er numeriske, men kun angiver, at de opfylder det accepterede kriterium, hvilket blev accepteret. For beslægtede stoffer er resultaterne alle så lave, at det ikke er muligt at foretage en statistisk analyse. Det bemærkes dog, at urenhedsprofilerne er sammenlignelige.

Der blev påvist sammenlignelighed for osmolalitet, densitet og overfladespænding. I modsætning til RMS NL blev dette imidlertid ikke anset for muligt af CMS ES for parameteret viskositet, fordi der blev fremlagt meget heterogene data uden en tilstrækkelig prøvetagningsstrategi.

Samlet set vurderede man i CMS ES, at sammenligneligheden af viskositeten, som er den vigtigste kvalitetsattribut, var utilstrækkeligt påvist, dvs. at der ikke var påvist *in vitro*-ækvivalens for parameteret viskositet med en tilstrækkelig statistisk metode i overensstemmelse med *Reflection paper on the statistical methodology for the comparative assessment of quality attributes in drug development* (debatoplæg om den statistiske metode til den sammenlignende vurdering af kvalitetsegenskaber ved lægemiddeludvikling). Der var ingen "datasammenligningsprotokol for kvalitetsattributter", hvori prøvetagningsstrategien var defineret, hvilket gav anledning til betænkeligheder om, hvorvidt de anvendte batches var repræsentative. Der blev analyseret utilstrækkelige prøver til at vurdere viskositeten i holdbarhedsperioden. Desuden kunne der ikke gives nogen begrundelse for den kliniske irrelevans af viskositet.

Til støtte for denne ansøgning gennemførte ansøgeren desuden en *in vitro*-test for lægemiddelfrigivelse (IVRT). Testen blev udført efter principperne i ovennævnte retningslinjer. Det blev imidlertid bemærket, at de fremlagte oplysninger om metoden ikke var tilstrækkelige i forhold til forsøgsbetingelserne, prøvemængden og synketilstanden. Desuden blev valideringen af IVRT ikke drøftet med hensyn til intermediær præcision, robusthed og diskriminatorisk styrke. Ansøgeren har begrundet, at der ikke er udført undersøgelser af intermediær præcision og robusthed, da denne test ikke er beregnet til rutinemæssig QC-testning og kun er udført én gang. Da der ikke blev påvist diskriminatorisk styrke, kunne resultaterne af IVRT-undersøgelsen kun betragtes som understøttende. Resultaterne bekræftede imidlertid, at der ikke kunne observeres nogen signifikant forskel mellem test- og referenceproduktet ved IVRT.

Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering

Der blev rejst tre hovedspørgsmål i CHMP's indbringelsesprocedure, som vedrørte 1) *In vitro*-ækvivalens mellem det anvendte produkt og referenceproduktet for parameteret viskositet blev ikke påvist med en tilstrækkelig statistisk metode, der henviser til *Reflection paper on the*

statistical methodology for the statistical assessment of quality attributes in drug development, 2) betænkeligheder vedrørende repræsentativiteten af de batches, der er anvendt til at vurdere parameteret viskositet, 3) uantageligheden af *post hoc*-begrundelser for den kliniske irrelevans af viskositet.

Med hensyn til det første og det andet punkt blev der foretaget en yderligere statistisk sammenligning af viskositet ved at kombinere de tilgængelige stabilitetsdata for testproduktets dynamiske viskositet med viskositetsdata for test- og referenceproduktet, der var fremlagt til begrundelse for afkald på en bioækvivalensundersøgelse, med henblik på at øge prøvestørrelsen og opnå prøver fra batches med tilsvarende alder.

På grundlag af de foreliggende data og de supplerende udførte beregninger konkluderede CHMP, at test- og referenceprodukternes viskositet var sammenlignelig i forhold til alle tilgængelige batches. Overordnet set blev den udvidede farmaceutiske ækvivalens derfor anset for påvist.

Hvad angår det tredje punkt anerkender CHMP også, at viskositet muligvis ikke er den faktor, der begrænser frigivelsen af timolol, og det vides fra litteraturen (Zhu et al., 2008), at det færdige produkts viskositet har minimal indvirkning på absorptionen af timolol *in vivo*. Da viskositet imidlertid betragtes som en relevant kvalitetsattribut, forventes der en påvisning af lighed.

Som konklusion finder CHMP, at den udvidede farmaceutiske ækvivalens er påvist, herunder *med hensyn til* viskositet, og at den terapeutiske ækvivalens af Gelisia og relaterede navne med referencelægemidlet er fastslået. CHMP vurderer derfor, at benefit/risk-forholdet for Gelisia og relaterede navne er positivt.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF.
- Udvalget behandlede samtlige foreliggende data vedrørende de indsigelser, der var rejst som en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden vedrørende påvisning af ækvivalens, navnlig vedrørende kvalitetsparameteret viskositet.
- Udvalget fandt, at de foreliggende data fastslog den terapeutiske ækvivalens af Gelisia og relaterede navne med referencelægemidlet på grundlag af en påvisning af forlænget farmaceutisk ækvivalens.

Udvalget finder følgelig, at benefit/risk-forholdet for Gelisia og relaterede navne er positivt, og anbefaler derfor udstedelse af markedsføringstilladelse for de lægemidler, der er anført i bilag I til CHMP's udtalelse. Produktinformationen er fortsat den endelige version som fastlagt under behandlingen i koordinationsgruppen, jf. bilag III til CHMP's udtalelse.