

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Über das Arzneimittel

Gelisia und zugehörige Bezeichnungen ist ein Augengel, das 1 mg/g Timolol enthält.

Timolol ist ein β_1 - und β_2 -nicht-selektiver adrenerger Rezeptorblocker. Erhöhter Augeninnendruck tritt am häufigsten als Folge einer gestörten Drainage des Kammerwassers (Humor aquosus) aus der Vorderkammer auf. Die sich daraus ergebende Erhöhung des Augeninnendrucks gilt als der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung und Progression des Glaukoms, einer zur Erblindung führenden Optikusneuropathie (Johnson et al., 2010).

Das Glaukom kann in die Typen Offenwinkel, Schließwinkel oder angeboren eingeteilt werden, wobei jeder Glaukomtyp in primäre und sekundäre Typen unterteilt wird, wenn die zugrunde liegende Ursache des Glaukoms festgestellt werden kann oder dies nicht möglich ist. Der Wirkmechanismus, durch den Timolol den Augeninnendruck senkt, hängt mit der Verringerung der Bildung von Kammerwasser zusammen, der genaue Wirkmechanismus ist jedoch nicht eindeutig definiert. Es wird jedoch angenommen, dass die Wirkung von Timolol durch die Hemmung der durch endogene β -adrenerge Stimulation verursachten erhöhten cAMP-Synthese vermittelt wird. Nach topischer Anwendung am Auge führt Timolol zu einer systemischen adrenergen β -Blockade im Ziliarepithel, die die Synthese von cAMP hemmt, was zu einer Verringerung der Kammerwasserproduktion und somit zu einer Verringerung des Augeninnendrucks führt (Nieminen et al., 2007; Kiland et al., 2016; Sah et al., 2017).

Die topische Anwendung von Timolol am Auge, insbesondere der wässrigen Formulierung, kann zu einer systemischen adrenergen β -Blockierung führen, die durch die Resorption von Timolol aus dem Auge über das Bindehautepithel, die Tränenwege, die Nasenschleimhaut und den Magen-Darm-Trakt in die systemische Zirkulation verursacht wird, was zu kardiovaskulären und respiratorischen Nebenwirkungen führen kann (Nieminen et al., 2007; Volotinen et al., 2011). Gel-Formulierungen von Timolol für das Auge wurden als Alternative zu wässrigen Lösungen mit dem Ziel entwickelt, ihre systemische Resorption und die daraus resultierenden Nebenwirkungen zu verringern und gleichzeitig die erforderliche therapeutische Aktivität aufrechtzuerhalten (Nieminen et al., 2007).

Vorgeschlagene Indikationen

Für Gelisia und zugehörige Bezeichnungen werden folgende Indikationen vorgeschlagen:

Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Patienten mit:

- *erhöhtem Augeninnendruck,*
- *chronischem Offenwinkelglaukom.*

Die Indikation entspricht vollständig dem Referenzarzneimittel Geltim.

Regulierungsrahmen

Der Entwurf der Leitlinie zur Qualität und Äquivalenz topischer Produkte (CHMP/QWP/708282/2018) beschreibt Szenarien, in denen Äquivalenzprüfungen topischer Produkte anstelle klinischer Prüfungen einen Anspruch auf therapeutische Äquivalenz mit Vergleichspräparaten auf therapeutische Äquivalenz stützen können. Die Äquivalenz in Bezug auf die Qualität kann gegebenenfalls anhand von Vergleichsdaten mit dem Vergleichspräparat in Bezug auf die Darreichungsform, die qualitative und quantitative Zusammensetzung, die Mikrostruktur/physikalischen Eigenschaften und die Produktleistung (z. B. Auflösung, In-vitro-

Freisetzungstest und Art der Anwendung) festgestellt werden. Dies wird für die Zwecke dieser Leitlinie als „erweiterte pharmazeutische Äquivalenz“ bezeichnet.

Das vorgeschlagene Arzneimittel enthielt anfänglich ähnliche Hilfsstoffe wie das Referenzarzneimittel (ursprüngliche Formulierung). Während der Phase der Bewertung im dezentralen Verfahren formulierte der Antragsteller das Endprodukt neu (kommerzielle Formulierung). Nach dieser Neuformulierung ist die qualitative Zusammensetzung von Gelisia 1 mg/g Augengel die gleiche wie die des Referenzarzneimittels Geltim LP 1 mg/g Augengel.

Zur Unterstützung des Hybridantrags legte der Antragsteller Daten zur Stützung der erweiterten pharmazeutischen Äquivalenz vor, die aus Vergleichsdaten für Aussehen, Farbe, Opaleszenz, Partikelgröße, Timolol-Identifizierung, Timolol-Assay, pH-Wert, Osmolalität, Viskosität und verwandte Stoffe in drei Chargen des Referenzprodukts und vier Chargen des Testprodukts bestehen, von denen drei mit der ursprünglichen Formulierung und eine mit der endgültigen Formulierung, wie für die Vermarktung vorgeschlagen, hergestellt wurden.

Die erweiterten Akzeptanzkriterien für die pharmazeutische Äquivalenz wurden im Einklang mit der Leitlinie als erfüllt angesehen. Daher wurde keine klinische Äquivalenzstudie vorgelegt.

Der Antragsteller machte geltend, dass für die Parameter Aussehen, Farbe, Opaleszenz, Partikelgröße und Identifizierung keine statistische Analyse möglich sei, da die Ergebnisse nicht numerisch seien, sondern lediglich als Erfüllung des Akzeptanzkriteriums angegeben seien, was akzeptiert wurde. Auch für die verwandten Stoffe sind die Ergebnisse alle so niedrig, dass eine statistische Analyse nicht möglich ist; es wird jedoch beobachtet, dass die Verunreinigungsprofile vergleichbar sind.

Die Vergleichbarkeit wurde in Bezug auf Osmolalität, Dichte und Oberflächenspannung nachgewiesen. Im Gegensatz zum Referenzmitgliedstaat (NL) wurde dies vom betroffenen Mitgliedstaat (ES) jedoch für den Parameter Viskosität nicht als möglich angesehen, da sehr heterogene Daten ohne eine angemessene Stichprobenstrategie bereitgestellt wurden.

Insgesamt sah der betroffene Mitgliedstaat (ES) die Vergleichbarkeit der Viskosität, das kritischste Qualitätsattribut, als unzureichend nachgewiesen an, denn die In-vitro-Äquivalenz für den Parameter Viskosität wurde nicht mit einer angemessenen statistischen Methode im Einklang mit dem *Reflexionspapier zur statistischen Methode für die vergleichende Bewertung von Qualitätsmerkmalen bei der Arzneimittelentwicklung* („*Reflection paper on the statistical methodology for the comparative assessment of quality attributes in drug development*“) nachgewiesen. Es gab kein „Datenvergleichsprotokoll zu den Qualitätsattributen“, in dem die Stichprobenstrategie definiert war, was Bedenken hinsichtlich der Repräsentativität der verwendeten Chargen aufwarf; es wurden keine ausreichenden Proben analysiert, um die Viskosität während der Haltbarkeitsdauer zu beurteilen. Darüber hinaus konnten keine Begründungen für die klinische Unerheblichkeit der Viskosität vereinbart werden.

Zusätzlich führte der Antragsteller zur Unterstützung dieses Antrags einen In-vitro-Arzneimittelfreisetzungstest (IVRT) durch. Der Test wurde gemäß den Grundsätzen der vorstehend genannten Leitlinie durchgeführt; es wurde jedoch festgestellt, dass die vorgelegten Informationen über die Methode in Bezug auf die Versuchsbedingungen, die Probenmenge und das Erreichen der Sink-Bedingung nicht ausreichend waren. Darüber hinaus wurde die Validierung der IVRT in Bezug auf Präzision, Robustheit und Trennschärfe zwischen den Schritten nicht erörtert.

Der Antragsteller begründete die Nichtdurchführung von Studien zur Laborpräzision und Robustheit damit, dass dieser Test nicht für routinemäßige Qualitätskontrolle-Tests vorgesehen ist und nur einmal durchgeführt wurde. Da die Trennschärfe nicht nachgewiesen wurde, konnten die Ergebnisse der IVRT-Studie nur als unterstützend betrachtet werden. Die Ergebnisse bestätigten jedoch, dass bei IVRT kein signifikanter Unterschied zwischen dem Prüf- und dem Referenzarzneimittel beobachtet werden konnte.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP

Im Rahmen des Befassungsverfahrens des CHMP wurden drei Hauptfragen aufgeworfen, die sich auf 1) In-vitro-Äquivalenz zwischen dem angewendeten Produkt und dem Referenzprodukt für den Parameter Viskosität, für die keine angemessene statistische Methode unter Bezugnahme auf das *Reflexionspapier zur statistischen Methodik für die vergleichende Bewertung von Qualitätsmerkmalen bei der Arzneimittelentwicklung* vorgelegt wurde; 2) Bedenken hinsichtlich der Repräsentativität der zur Bewertung der Parameterviskosität verwendeten Chargen; 3) Unannehmbarkeit von Post-hoc-Begründungen für die klinische Unerheblichkeit der Viskosität bezogen.

In Bezug auf den ersten und zweiten Punkt wurde ein zusätzlicher statistischer Vergleich zur Viskosität durchgeführt, indem die verfügbaren Stabilitätsdaten zur dynamischen Viskosität des Prüfpräparats mit den zur Begründung des Biowaivers vorgelegten Viskositätsdaten des Prüf- und des Referenzarzneimittels kombiniert wurden, um die Stichprobengröße zu erhöhen und Proben aus Chargen mit ähnlichem Alter zu erhalten.

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Daten und der durchgeführten zusätzlichen Berechnungen gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass die Ähnlichkeit der Viskosität der Prüf- und Referenzprodukte unter Berücksichtigung aller verfügbaren Chargen festgestellt wurde. Daher wurde die erweiterte pharmazeutische Äquivalenz insgesamt als nachgewiesen erachtet.

In Bezug auf den dritten Punkt räumt der CHMP auch ein, dass die Viskosität möglicherweise nicht der Faktor ist, der die Freisetzung von Timolol begrenzt, und aus der Literatur ist bekannt (Zhu et al., 2008), dass die Viskosität des Endprodukts nur minimale Auswirkungen auf die Resorption von Timolol in vivo hat. Da die Viskosität jedoch als relevantes Qualitätsattribut angesehen wird, wäre ein Nachweis der Ähnlichkeit zu erwarten.

Schlussfolgernd ist der CHMP der Auffassung, dass die erweiterte pharmazeutische Äquivalenz nachgewiesen wurde, einschließlich in Bezug auf die Viskosität, und dass wiederum die therapeutische Äquivalenz von Gelisia und zugehörigen Bezeichnungen mit dem Referenzarzneimittel nachgewiesen wurde. Daher erachtet der CHMP das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Gelisia und zugehörigen Bezeichnungen als positiv.

Begründung der Stellungnahme des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der Ausschuss berücksichtigte die Gesamtheit der verfügbaren Daten in Bezug auf die erhobenen Einwände als potenzielles schwerwiegendes Risiko für die öffentliche Gesundheit beim Nachweis der Äquivalenz, insbesondere in Bezug auf den Qualitätsparameter Viskosität.

- Der Ausschuss war der Auffassung, dass die verfügbaren Daten die therapeutische Äquivalenz von Gelisia und zugehörigen Bezeichnungen mit dem Referenzarzneimittel auf der Grundlage eines Nachweises der erweiterten pharmazeutischen Äquivalenz belegen –

ist der Ausschuss der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Gelisia und zugehörigen Bezeichnungen positiv ist, und empfiehlt daher, die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der in Anhang I der Stellungnahme des CHMP aufgeführten Arzneimittel zu erteilen. Die Produktinformation bleibt in der endgültigen Fassung, die während des Befassungsverfahrens der Koordinierungsgruppe formuliert wurde, und die in Anhang III des Gutachtens des CHMP aufgeführt ist.