

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Σχετικά με το προϊόν

Το Gelisia και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του είναι οφθαλμική γέλη που περιέχει τιμολόλη (1 mg/g).

Η τιμολόλη είναι $\beta 1$ και $\beta 2$ μη εκλεκτικός αναστολέας αδρενεργικών υποδοχέων. Η οφθαλμική υπέρταση εμφανίζεται συχνότερα ως αποτέλεσμα της παρεμπόδισης της αποχέτευσης του υδατοειδούς υγρού από τον πρόσθιο θάλαμο. Η επακόλουθη συσσώρευση ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ) θεωρείται ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη και την εξέλιξη του γλαυκώματος, μιας οπτικής νευροπάθειας που προκαλεί τύφλωση (Johnson et al., 2010).

Το γλαύκωμα μπορεί να ταξινομηθεί ως ανοικτής γωνίας, κλειστής γωνίας ή συγγενές, με κάθε τύπο να υποδιαιρείται σε πρωτοπαθές και δευτεροπαθές γλαύκωμα όταν μπορεί να προσδιοριστεί ή όχι η υποκείμενη αιτία του γλαυκώματος. Ο μηχανισμός δράσης μέσω του οποίου η τιμολόλη μειώνει την ΕΟΠ σχετίζεται με τη μείωση του σχηματισμού υδατοειδούς υγρού, αλλά ο ακριβής μηχανισμός δεν προσδιορίζεται με σαφήνεια. Ωστόσο, θεωρείται ότι η δράση της επηρεάζεται από την αναστολή της αυξημένης σύνθεσης του cAMP που προκαλείται από την ενδογενή διέγερση των β -αδρενεργικών υποδοχέων. Μετά από τοπική οφθαλμική χορήγηση, η τιμολόλη προκαλεί συστηματικό αδρενεργικό β -αποκλεισμό στο ακτινωτό επιθήλιο, αναστέλλοντας τη σύνθεση του cAMP, με αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής υδατοειδούς υγρού και, κατά συνέπεια, τη μείωση της ΕΟΠ (Niemenen et al., 2007· Kiland et al., 2016· Sah et al., 2017).

Η τοπική χορήγηση οφθαλμικής τιμολόλης, ιδίως όσον αφορά το υδατικό σκεύασμα, μπορεί να οδηγήσει σε συστηματικό αδρενεργικό β -αποκλεισμό λόγω της απορρόφησης τιμολόλης από τον οφθαλμό μέσω του επιθηλίου του επιπεφυκότα, των δακρυϊκών πόρων, των ρινικών βλεννογόνων και της γαστρεντερικής οδού στη συστηματική κυκλοφορία, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε καρδιαγγειακές και αναπνευστικές ανεπιθύμητες ενέργειες (Niemenen et al., 2007· Volotinen et al., 2011). Τα σκευάσματα γέλης οφθαλμικής τιμολόλης έχουν αναπτυχθεί ως εναλλακτική επιλογή έναντι των υδατικών σκευασμάτων με στόχο τη μείωση της συστηματικής τους απορρόφησης και των επακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών, και την παράλληλη διατήρηση της απαιτούμενης θεραπευτικής δραστηριότητας (Niemenen et al., 2007).

Προτεινόμενες ενδείξεις

Το Gelisia και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του προτείνεται να ενδείκνυνται για:

Μείωση της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης σε ασθενείς με:

- οφθαλμική υπέρταση,
- χρόνιο γλαύκωμα ανοικτής γωνίας.

Η ένδειξη είναι πλήρως σύμφωνη με το προϊόν αναφοράς Geltim.

Κανονιστικό πλαίσιο

Στο σχέδιο της κατευθυντήριας γραμμής για την ποιότητα και την ισοδυναμία των προϊόντων τοπικής χρήσης (CHMP/QWP/708282/2018) περιγράφονται σενάρια στα οποία οι δοκιμές ισοδυναμίας των προϊόντων τοπικής χρήσης μπορεί να τεκμηριώσουν τον ισχυρισμό θεραπευτικής ισοδυναμίας με φάρμακα σύγκρισης αντί κλινικών δοκιμών θεραπευτικής ισοδυναμίας. Η ισοδυναμία ως προς την ποιότητα μπορεί, κατά περίπτωση, να τεκμηριωθεί με τη χρήση συγκριτικών δεδομένων με το φάρμακο σύγκρισης όσον αφορά τη φαρμακοτεχνική μορφή, την ποιοτική και ποσοτική σύνθεση, τις μικροδομές/φυσικές ιδιότητες και την απόδοση του φαρμάκου (π.χ. ρυθμός

διάλυσης, *in vitro* δοκιμή αποδέσμευσης και τρόπος χορήγησης). Για τους σκοπούς της παρούσας κατευθυντήριας γραμμής, αυτό ονομάζεται «εκτεταμένη φαρμακευτική ισοδυναμία».

Το προτεινόμενο φάρμακο περιείχε αρχικά παρόμοια έκδοχα με το φάρμακο αναφοράς (αρχικό σκεύασμα). Κατά τη διάρκεια της φάσης αξιολόγησης της αποκεντρωμένης διαδικασίας (DCP), ο αιτών ανασυνέθεσε το τελικό προϊόν (εμπορικό σκεύασμα). Μετά την εν λόγω ανασύνθεση, η ποιοτική σύνθεση της οφθαλμικής γέλης Gelisia 1 mg/g είναι ίδια με εκείνη του φαρμάκου αναφοράς, της οφθαλμικής γέλης Geltim LP 1 mg/g.

Προκειμένου να υποστηρίξει την υβριδική αίτηση, ο αιτών παρουσίασε δεδομένα προς υποστήριξη της εκτεταμένης φαρμακευτικής ισοδυναμίας, τα οποία συνίστανται σε συγκριτικά δεδομένα για την εμφάνιση, το χρώμα, τον ιριδισμό, το μέγεθος των σωματιδίων, τον ποιοτικό προσδιορισμό της τιμολόγησης, τον ποσοτικό προσδιορισμό της τιμολόγησης, το pH, την ωσμωτικότητα, το ιξώδες και τις συναφείς ουσίες σε τρεις παρτίδες του φαρμάκου αναφοράς και σε τέσσερις παρτίδες του υπό δοκιμή φαρμάκου, εκ των οποίων τρεις παρασκευάστηκαν με την αρχική σύνθεση και μία με την τελική σύνθεση όπως προτάθηκε για εμπορευματοποίηση.

Θεωρήθηκε ότι τα κριτήρια αποδοχής της εκτεταμένης φαρμακευτικής ισοδυναμίας πληρούνται σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή. Ως εκ τούτου, δεν υποβλήθηκε μελέτη κλινικής ισοδυναμίας.

Ο αιτών υποστήριξε ότι δεν ήταν δυνατή η στατιστική ανάλυση των παραμέτρων της εμφάνισης, του χρώματος, του ιριδισμού, του μέγεθος των σωματιδίων και του ποιοτικού προσδιορισμού, καθώς τα αποτελέσματα δεν είναι αριθμητικά, αλλά αναφέρονται μόνο ως συμμόρφωση με το κριτήριο αποδοχής, το οποίο έγινε αποδεκτό. Επίσης, όσον αφορά τις συναφείς ουσίες, τα αποτελέσματα είναι όλα τόσο χαμηλά ώστε δεν είναι δυνατή η διεξαγωγή στατιστικής ανάλυσης. Ωστόσο, παρατηρείται ότι τα χαρακτηριστικά των προσμείξεων είναι συγκρίσιμα.

Καταδείχθηκε συγκρισιμότητα ως προς την ωσμωτικότητα, την πυκνότητα και την επιφανειακή τάση. Ωστόσο, σε αντίθεση με το κράτος μέλος αναφοράς (ΚΜΑ), τις Κάτω Χώρες, η συγκρισιμότητα ως προς την παράμετρο «ιξώδες» δεν θεωρήθηκε εφικτή από το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος (ΕΚΜ), την Ισπανία, διότι παρασχέθηκαν πολύ ετερογενή δεδομένα χωρίς ικανοποιητική στρατηγική δειγματοληψίας.

Συνολικά, το ΕΚΜ η Ισπανία, εξέτασε τη συγκρισιμότητα του ιξώδους, του πιο κρίσιμου χαρακτηριστικού ποιότητας, η οποία δεν αποδείχθηκε επαρκώς, και συγκεκριμένα: η *in vitro* ισοδυναμία για το ιξώδες δεν αποδείχθηκε μέσω μιας ικανοποιητικής στατιστικής μεθοδολογίας σύμφωνα με το έγγραφο προβληματισμού σχετικά με τη στατιστική μεθοδολογία για τη συγκριτική αξιολόγηση των χαρακτηριστικών ποιότητας στην ανάπτυξη φαρμάκων. Δεν υπήρξε «πρωτόκολλο σύγκρισης δεδομένων χαρακτηριστικών ποιότητας» στο οποίο να καθορίστηκε η στρατηγική δειγματοληψίας, γεγονός που ήγειρε ανησυχίες σχετικά με την αντιπροσωπευτικότητα των παρτίδων που χρησιμοποιήθηκαν. Τα δείγματα που αναλύθηκαν ήταν ανεπαρκή για την εκτίμηση του ιξώδους κατά τη διάρκεια ζωής τους. Επίσης, δεν ήταν δυνατόν να συμφωνηθούν αιτιολογήσεις για την απουσία κλινικής συνάφειας του ιξώδους.

Επιπλέον, προς υποστήριξη της εν λόγω αίτησης, ο αιτών διενήργησε μια δοκιμή *in vitro* αποδέσμευσης φαρμάκου (IVRT). Η δοκιμή διενεργήθηκε σύμφωνα με τις αρχές της προαναφερθείσας κατευθυντήριας γραμμής. Ωστόσο, παρατηρήθηκε ότι οι πληροφορίες που παρασχέθηκαν σχετικά με τη μέθοδο δεν ήταν επαρκείς σε σχέση με τις πειραματικές συνθήκες, την ποσότητα του δείγματος και την επίτευξη «συνθηκών δεξαμενής» (sink condition). Επιπλέον, δεν

συζητήθηκε ο έλεγχος εγκυρότητας της IVRT αναφορικά με την ενδιάμεση ακρίβεια, την ανθεκτικότητα και την ικανότητα διάκρισης. Η αιτιολόγηση του αιτούντος για τη μη διενέργεια ενδιάμεσων μελετών ακρίβειας και ανθεκτικότητας ήταν πως η εν λόγω δοκιμή δεν προορίζεται για συνήθεις δοκιμές ποιοτικού ελέγχου και έχει πραγματοποιηθεί μόνο μία φορά. Δεδομένου ότι η ικανότητα διάκρισης δεν αποδείχθηκε, τα αποτελέσματα της μελέτης IVRT μπορούν να θεωρηθούν μόνο υποστηρικτικά. Ωστόσο, τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν ότι στην IVRT δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά μεταξύ του προϊόντος δοκιμής και του προϊόντος αναφοράς.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της CHMP

Κατά τη διαδικασία παραπομπής της CHMP, τέθηκαν τρία βασικά ζητήματα, τα οποία αφορούσαν 1) το γεγονός ότι η *in vitro* ισοδυναμία μεταξύ του προϊόντος για το οποίο υποβλήθηκε αίτηση και του προϊόντος αναφοράς ως προς την παράμετρο «ιξώδες» δεν αποδείχθηκε με ικανοποιητική στατιστική μεθοδολογία που αναφέρεται στο έγγραφο *προβληματισμού σχετικά με τη στατιστική μεθοδολογία για τη συγκριτική αξιολόγηση των χαρακτηριστικών ποιότητας στην ανάπτυξη φαρμάκων*. 2) την ανησυχία σχετικά με την αντιπροσωπευτικότητα των παρτίδων που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της παραμέτρου «ιξώδες». 3) τον μη αποδεκτό χαρακτήρα των εκ των υστέρων αιτιολογήσεων της απουσίας κλινικής συνάφειας του ιξώδους.

Όσον αφορά το πρώτο και το δεύτερο ζήτημα, διενεργήθηκε πρόσθετη στατιστική σύγκριση σχετικά με το ιξώδες, συνδυάζοντας τα διαθέσιμα δεδομένα σταθερότητας για το δυναμικό ιξώδες του υπό δοκιμή προϊόντος με τα δεδομένα ιξώδους του υπό δοκιμή προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς που υποβλήθηκαν για την αιτιολόγηση της απαλλαγής από την υποχρέωση διεξαγωγής μελέτης βιοϊσοδυναμίας, με σκοπό την αύξηση του μεγέθους του δείγματος και τη λήψη δειγμάτων από παρτίδες παρόμοιας ηλικίας.

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα και τους πρόσθετους υπολογισμούς που πραγματοποιήθηκαν, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ομοιότητα του ιξώδους του προϊόντος υπό δοκιμή και του προϊόντος αναφοράς τεκμηριώθηκε με βάση το σύνολο των διαθέσιμων παρτίδων. Ως εκ τούτου, σε γενικές γραμμές, θεωρήθηκε ότι έχει καταδειχθεί η εκτεταμένη φαρμακευτική ισοδυναμία.

Όσον αφορά το τρίτο ζήτημα, η CHMP αναγνωρίζει επίσης ότι το ιξώδες ενδέχεται να μην είναι ο παράγοντας που περιορίζει την αποδέσμευση της τιμολόγησης και είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία (Zhu et al., 2008) ότι το ιξώδες του τελικού προϊόντος έχει ελάχιστη επίδραση στην απορρόφηση της τιμολόγησης *in vivo*. Παρόλα αυτά, καθώς το ιξώδες θεωρείται σχετικό χαρακτηριστικό ποιότητας, αναμένεται απόδειξη της ομοιότητας.

Εν κατακλείδι, η CHMP κρίνει ότι έχει καταδειχθεί η εκτεταμένη φαρμακευτική ισοδυναμία, μεταξύ άλλων και *σε σχέση με* το ιξώδες, και τεκμηριώνεται, με τη σειρά της, η θεραπευτική ισοδυναμία του Gelisia και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του με το φάρμακο αναφοράς. Ως εκ τούτου, η CHMP κρίνει θετική τη σχέση οφέλους-κινδύνου του Gelisia και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την CHMP

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή που κινήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/EK.

- Η επιτροπή εξέτασε το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων σε σχέση με τις ενστάσεις που διατυπώθηκαν για σοβαρό δυνητικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία όσον αφορά την κατάδειξη της ισοδυναμίας, συγκεκριμένα όσον αφορά την παράμετρο «ιξώδες».
- Η επιτροπή έκρινε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα τεκμηριώνουν τη θεραπευτική ισοδυναμία του Gelisia και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του με το φάρμακο αναφοράς βάσει στοιχείων που αποδεικνύουν την εκτεταμένη φαρμακευτική ισοδυναμία.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή έκρινε θετική τη σχέση οφέλους-κινδύνου του Gelisia και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του και, ως εκ τούτου, εισηγείται τη χορήγηση άδειας(-ών) κυκλοφορίας για τα φάρμακα που αναφέρονται στο παράρτημα I της γνώμης της CHMP. Οι πληροφορίες προϊόντος παραμένουν σύμφωνα με την τελική έκδοση που καταρτίστηκε κατά τη διαδικασία της ομάδας συντονισμού, όπως αναφέρονται στο παράρτημα III της γνώμης της CHMP.