

Anexo II
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Acerca del producto

Gelisia y denominaciones asociadas es un gel ocular que contiene 1 mg/g de timolol.

El timolol es un bloqueante no selectivo de los receptores adrenérgicos β_1 y β_2 . La hipertensión ocular se produce habitualmente como resultado de una alteración del drenaje del humor acuoso de la cámara anterior. El aumento consiguiente de la presión intraocular (PIO) se considera el factor de riesgo más importante para la aparición y la progresión del glaucoma, una neuropatía óptica que provoca ceguera (Johnson et al., 2010).

El glaucoma se puede clasificar como ángulo abierto, ángulo cerrado o congénito, y cada uno de los anteriores se divide en tipos primarios y secundarios, dependiendo de si se puede identificar o no la causa subyacente del glaucoma. El mecanismo de acción por el que el timolol reduce la PIO está relacionado con la disminución de la formación de humor acuoso, aunque el mecanismo exacto aún no se ha definido con claridad. Sin embargo, se cree que su acción está mediada por la inhibición del aumento de la síntesis de cAMP causada por la estimulación β -adrenérgica endógena. Tras la administración oftálmica tópica, el timolol causa un bloqueo β -adrenérgico sistémico en el epitelio ciliar, inhibiendo la síntesis de cAMP, lo que provoca la disminución de la producción de humor acuoso y, en consecuencia, la reducción de la PIO (Nieminen et al., 2007; Kiland et al., 2016; Sah et al., 2017).

La administración tópica de timolol oftálmico, especialmente en el caso de la formulación acuosa, puede dar lugar a un bloqueo β -adrenérgico sistémico causado por la absorción de timolol desde el ojo a través del epitelio conjuntival, los conductos lagrimales, la mucosa nasal y el tubo digestivo hasta la circulación sistémica, lo que puede producir efectos adversos cardiovasculares y respiratorios (Nieminen et al., 2007; Volotinen et al., 2011). Se han desarrollado formulaciones de timolol oftálmico en gel como alternativa a las acuosas con el objetivo de reducir su absorción sistémica y los consiguientes efectos adversos, aunque manteniendo la actividad terapéutica necesaria (Nieminen et al., 2007).

Indicaciones propuestas

Se propone la siguiente indicación para Gelisia y denominaciones asociadas:

Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con:

- hipertensión ocular,
- glaucoma de ángulo abierto crónico.

La indicación es plenamente conforme con el producto de referencia Geltim.

Antecedentes normativos

La *Directriz preliminar sobre la calidad y la equivalencia de los productos tópicos* (CHMP/QWP/708282/2018) describe las situaciones en las que una prueba de equivalencia de un producto tópico puede respaldar la pretensión de equivalencia terapéutica con el medicamento comparativo, prescindiendo de ensayos clínicos de equivalencia terapéutica. La equivalencia con respecto a la calidad puede establecerse, cuando proceda, utilizando datos comparativos con el medicamento de comparación en relación con la forma farmacéutica, la composición cualitativa y cuantitativa, la microestructura/propiedades físicas y el rendimiento del producto (p. ej., disolución, ensayo de liberación *in vitro* y modo de administración). Esto se denomina «equivalencia farmacéutica ampliada» a los efectos de esta directriz.

El producto propuesto contenía inicialmente excipientes similares a los del medicamento de referencia (formulación inicial). Durante la fase de evaluación del DCP, el solicitante reformuló el producto final (formulación comercial). Tras esta reformulación, la composición cualitativa de Gelisia 1 mg/g gel oftálmico es la misma que la del producto de referencia Geltim LP 1 mg/g gel oftálmico.

Con el fin de apoyar la solicitud híbrida, el solicitante presentó datos que respaldaban la equivalencia farmacéutica ampliada, consistentes en datos comparativos sobre aspecto, color, opalescencia, tamaño de las partículas, identificación de timolol, valoración de timolol, pH, osmolalidad, viscosidad y sustancias relacionadas en tres lotes del producto de referencia y cuatro lotes del producto evaluado, de los cuales tres se fabricaron con la formulación inicial y uno con la formulación final propuesta para la comercialización.

Se consideró que se cumplían los criterios de aceptación de la equivalencia farmacéutica ampliada de conformidad con la directriz. Por consiguiente, no se presentó ningún estudio de equivalencia clínica.

El solicitante alegó que no era posible realizar un análisis estadístico de los parámetros aspecto, color, opalescencia, tamaño de las partículas e identificación, ya que los resultados no son numéricos, sino que solo reflejan el cumplimiento del criterio de aceptación, lo que fue aceptado. Además, en el caso de las sustancias relacionadas, los resultados son tan bajos que no es posible realizar un análisis estadístico; no obstante, se observa que los perfiles de impurezas son semejantes.

Se demostró la comparabilidad en relación con la osmolalidad, la densidad y la tensión superficial. Sin embargo, a diferencia del Estado miembro de referencia (EMR), NL, el Estado miembro concernido (EMC), ES, consideró que la comparabilidad no era posible en el caso de la viscosidad porque se proporcionaron datos muy heterogéneos sin una estrategia de muestreo adecuada.

En general, el EMC ES consideró que la comparabilidad de la viscosidad, el atributo de calidad más crítico, no estaba suficientemente demostrada, a saber: no se había demostrado la equivalencia *in vitro* para la viscosidad con una metodología estadística adecuada en consonancia con el *Documento de reflexión sobre la metodología estadística para la evaluación comparativa de los atributos de calidad en el desarrollo farmacológico*. No hubo un «protocolo de comparación de los datos de los atributos de calidad» en el que se definiese la estrategia de muestreo, lo que suscitó dudas sobre la representatividad de los lotes utilizados; se analizaron muestras inadecuadas para evaluar la viscosidad durante el periodo de validez. Además, no se pudo acordar la justificación de la irrelevancia clínica de la viscosidad.

Por otra parte, en apoyo de esta solicitud, el solicitante realizó un ensayo de liberación del fármaco *in vitro* (IVRT). El ensayo se llevó a cabo de acuerdo con los principios de la directriz mencionada; sin embargo, se observó que no se facilitó información suficiente sobre el método, en concreto, sobre las condiciones experimentales, la cantidad de muestra y el logro de la condición de sedimentación. Además, no se debatió la validación del IVRT con respecto a la precisión intermedia, la robustez y el poder discriminatorio.

El solicitante justificó que no se hubieran efectuado estudios de precisión intermedia y robustez, ya que este ensayo no está destinado al análisis de control de calidad rutinario y se ha realizado una sola vez. Dado que no se demostró el poder discriminatorio, los resultados del estudio IVRT solo podían considerarse de apoyo. Sin embargo, los resultados confirmaron que no se pudo observar ninguna diferencia significativa entre el producto evaluado y el producto de referencia en el IVRT.

Resumen general de la evaluación científica del CHMP

En el procedimiento de arbitraje del CHMP se plantearon tres cuestiones principales relacionadas con lo siguiente: 1) no se demostró la equivalencia *in vitro* entre el producto solicitado y el producto de referencia para el parámetro viscosidad con una metodología estadística adecuada en consonancia con el *Documento de reflexión sobre la metodología estadística para la evaluación comparativa de los atributos de calidad en el desarrollo farmacológico*; 2) la preocupación sobre la representatividad de los lotes utilizados para evaluar el parámetro viscosidad; 3) la inaceptabilidad de las justificaciones *a posteriori* de la irrelevancia clínica de la viscosidad.

Con respecto al primer y al segundo punto, se realizó una comparación estadística adicional sobre la viscosidad combinando los datos de estabilidad disponibles sobre la viscosidad dinámica del producto evaluado con los datos de viscosidad del producto evaluado y del producto de referencia presentados para la justificación de la bioexención, con el fin de aumentar el tamaño de la muestra y obtener muestras de lotes con una edad similar.

Teniendo en cuenta los datos disponibles y los cálculos adicionales realizados, el CHMP concluyó que la similitud de la viscosidad de los productos evaluado y de referencia se había establecido teniendo en cuenta el número total de lotes disponibles. Por tanto, en general, se consideró demostrada la equivalencia farmacéutica ampliada.

Con respecto al tercer punto, el CHMP también reconoce que la viscosidad podría no ser el factor que limita la liberación de timolol, y se sabe por la bibliografía (Zhu et al., 2008) que la viscosidad del producto final tiene una repercusión mínima en la absorción de timolol *in vivo*. No obstante, dado que la viscosidad se considera un atributo de calidad relevante, cabría esperar una demostración de similitud.

En conclusión, el CHMP considera que la equivalencia farmacéutica ampliada ha quedado demostrada, al igual que la viscosidad *vis-à-vis*, y que, a su vez, se ha confirmado la equivalencia terapéutica de Gelisia y denominaciones asociadas con el medicamento de referencia. Por tanto, el CHMP considera que la relación beneficio-riesgo de Gelisia y denominaciones asociadas es favorable.

Motivos del dictamen del CHMP

Considerando que:

- El Comité ha examinado el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 29, apartado 4 de la Directiva 2001/83/CE.
- El Comité ha examinado la totalidad de los datos disponibles en relación con las objeciones planteadas como un posible riesgo grave para la salud pública sobre la demostración de equivalencia, en concreto, sobre el parámetro de calidad viscosidad.
- El Comité consideró que los datos disponibles establecían la equivalencia terapéutica de Gelisia y denominaciones asociadas con el medicamento de referencia basándose en una demostración de equivalencia farmacéutica ampliada.

En consecuencia, el Comité considera que la relación beneficio-riesgo de Gelisia y denominaciones asociadas es favorable y, por tanto, recomienda que se concedan las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que se citan en el anexo I del dictamen del CHMP. Se mantiene la información sobre el producto según la versión final acordada durante el procedimiento del Grupo de Coordinación que se menciona en el anexo III del dictamen del CHMP.