

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Ravimi teave

Gelisia ja sellega seotud nimetused on silmageel, mis sisaldab timolooli 1 mg/g.

Timolool on β_1 ja β_2 mitteselektiivne adrenergiline retseptoriblokaator. Silma suurenenud siserõhk tekib kõige sagedamini silma eeskambri vesivedeliku äravoolu halvenemise tõttu. Sellest tulenevat silma siserõhu (IOP) suurenemist peetakse glaukoomi, pimedust põhjustava nägemisnärvilise neuropaatia tekke ja progresseerumise kõige olulisemaks riskiteguriks (Johnson *et al.*, 2010).

Glaukoom on liigitatav avatud nurga, suletud nurga ja kaasasündinud glaukoomiks, kusjuures iga glaukoomitüüp on jagatud primaarseteks ja sekundaarseteks tüüpideks olenevalt sellest, kas glaukoomi põhjus on tuvastatav või mitte. Toimemehhanism, mille kaudu timolool alandab silma siserõhku, on seotud vesivedeliku tekke vähenemisega, kuid selle täpne mehhanism ei ole selgelt määratletud. Arvatakse siiski, et selle toimet vahendab suurenenud cAMP-sünteesi inhibeerimine, mida põhjustab endogeenne β -adrenergiline stimulatsioon. Pärast paikset silma manustamist põhjustab timolool ripsepiteelise süsteemset adrenergilist β -blokeeringut, takistades cAMP sünteesi, mis vähendab vesivedeliku teket ja seega ka silma siserõhku (Nieminen *et al.*, 2007; Kiland *et al.*, 2016; Sah *et al.*, 2017).

Oftalmilise timolooli paikne manustamine, eriti vesilahusena, võib tekitada süsteemse adrenergilise β -blokeeringu, mida põhjustab timolooli imendumine silmast läbi sidekesta epiteeli, pisarakanalikeste, nina limaskesta ja seedetrakti süsteemsesse vereringesse, mis võib tekitada südame-veresoonkonnas ja hingamisteedes kõrvalnähte (Nieminen *et al.*, 2007; Volotinen *et al.*, 2011). Alternatiivina vesilahustele töötati välja oftalmilise timolooli geelipreparaadid, et vähendada süsteemset imendumist ja sellest tulenevaid kõrvaltoimeid, säilitades samas vajaliku ravitoime (Nieminen *et al.*, 2007).

Kavandatud näidustused

Gelisiat ja sellega seotud nimetusi kavatakse kasutada järgmistel näidustustel.

Silma suurenenud siserõhu vähendamiseks järgmiste seisunditega patsientidel:

- *silma suurenenud siserõhk,*
- *krooniline avatud nurga glaukoom.*

Näidustus on täielikult kooskõlas võrdlusravimiga Geltim.

Õiguslik taust

Paiksete ravimite kvaliteedi ja samaväärsuse suunise kavandis (CHMP/QWP/708282/2018) kirjeldatakse stsenaariume, kus paiksete ravimite samaväärsuse katsetamine võib toetada väidet terapeutilise samaväärsuse kohta võrdlusravimitega terapeutiliste samaväärsuse kliiniliste uuringute asemel. Kvaliteedi samaväärsust saab vajaduse korral tõestada, kasutades võrdlusravimiga võrdlemise andmeid seoses ravimvormi, kvalitatiivse ja kvantitatiivse koostise, mikrostruktuuri / füüsikaliste omaduste ja ravimi omadustega (nt lahustumine, *in vitro* vabanemise katse ja manustamisviis). Seda nimetatakse käesoleva suunises laiendatud farmatseutiliseks samaväärsuseks.

Kavandatav ravim sisaldas algselt sarnaseid abiaineid võrdlusravimiga (algne koostis). Detsentraliseeritud menetluse hindamisetapis muutis taotleja lõpptoot (kaubandusliku ravimvormi) koostist. Pärast koostise muutmist on silmageeli Gelisia 1 mg/g kvalitatiivne koostis sama kui võrdlusravimil silmageel Geltim LP 1 mg/g.

Hübriidtaotluse toetuseks esitas taotleja ravimi laiendatud farmatseutilist samaväärsust tõendavad andmed, mis koosnesid võrdlusandmetest välimuse, värvi, opalestsentsi, osakeste suuruse, timolooli identifitseerimise, timolooli analüüsi, pH, osmolaalsuse, viskoossuse ja sarnaste ainete kohta võrdlusravimi kolmes partiis ja katseravimi neljas partiis, millest kolm oli valmistatud algse koostise ja üks turustamiseks kavandatud lõpliku koostise alusel.

Laiendatud farmatseutilise samaväärsuse vastuvõetavuskriteeriumid loeti täidetuks kooskõlas suunisega. Seetõttu ei esitatud kliinilise samaväärsuse uuringut.

Taotleja väitis, et selliste parameetrite, nagu välimus, värv, opalestsents, osakeste suurus ja identifitseerimine, statistilist analüüsi ei olnud võimalik teha, sest tulemused ei ole arvulised, vaid esitatud ainult vastuvõetavuskriteeriumile vastavana, mida peeti vastuvõetavaks. Ka sarnaste ainete korral on kõik tulemused nii väikesed, et statistilist analüüsi ei ole võimalik teha, kuid täheldatakse siiski lisandite profiilide võrreldavust.

Võrreldavus tõendati osmolaalsuse, tiheduse ja pindpinevuse osas. Erinevalt referentliikmesriigist Madalmaadest ei pidanud asjaomane liikmesriik Hispaania seda viskoossusparameetri korral siiski võimalikuks, sest esitati väga heterogeensed andmed ilma piisava proovivõtustrategiaga.

Üldkokkuvõttes pidas asjaomane liikmesriik Hispaania viskoossuse võrreldavust, mis on kõige olulisem kvaliteediomadus, ebapiisavalt tõendatuks, sest viskoossusparameetri *in vitro* samaväärsus ei olnud tõendatud asjakohase statistilise meetodiga kooskõlas aruteludokumendiga *Reflection paper on the statistical methodology for the comparative assessment of quality attributes in drug development* (Kvaliteediomaduste võrdleva hindamise statistiline meetoodika ravimiarenduses). Puudus kvaliteediomaduste andmete võrdlemise protokoll, milles oleks määratletud proovivõtustrategia, mis tekitas küsimusi kasutatud partiide representatiivsuse kohta; viskoossuse hindamiseks kõlblikkusaja jooksul analüüsiti ebapiisavaid proove. Lisaks ei saanud nõustuda viskoossuse kliinilise ebaolulisuse põhjendustega.

Taotleja tegi taotlemisel ka toimeaine *in vitro* vabanemise katse (IVRT). Katse tehti kooskõlas eespool nimetatud suunise põhimõtetega; märgati siiski, et meetodi kohta esitatud teave ei olnud piisav seoses katsetingimuste, proovikoguse ja lahustuvustingimuse saavutamise. Lisaks ei arutatud IVRT valideerimist seoses vahetäpsuse, stabiilsuse ja eristusvõimega.

Taotleja põhjendas vahetäpsuse ja stabiilsuse uuringute tegemata jätmist sellega, et see katse ei olnud ette nähtud rutiinseks kvaliteedikontrolliks ja see tehti ainult üks kord. Kuna eristusvõimet ei tõendatud, võib IVRT-uuringu tulemusi pidada üksnes toetavaks. Tulemused kinnitasid siiski, et IVRT-s ei täheldatud olulisi erinevusi katse- ja võrdlusravimi vahel.

Inimravimite komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Inimravimite komitee esildismenetluses tõstatati kolm peamist küsimust, mis puudutasid järgmist:

- 1) taotletava ja võrdlusravimi *in vitro* samaväärsus viskoossuse osas ei olnud tõendatud asjakohase statistilise meetoodikaga kooskõlas aruteludokumendiga *Reflection paper on the statistical methodology for the comparative assessment of quality attributes in drug development*;
- 2) kahtlus viskoossusparameetri hindamisel kasutatud partiide representatiivsuse suhtes;
- 3) viskoossuse kliinilise ebaolulisuse *post hoc* põhjenduste vastuvõetamatus.

Esimese ja teise punktiga seoses tehti täiendav viskoossuse statistiline võrdlus, kombineerides katseravimi dünaamilise viskoossuse kättesaadavad stabiilsusandmed katse- ja võrdlusravimi

viskoossusandmetega, mis esitati bioekvivalentsuse tõendamisest loobumise põhjendamiseks, et suurendada valimi suurust ja saada valimid sarnase vanusega partiidest.

Arvestades olemasolevaid andmeid ja tehtud lisaarvutusi, järeldas inimravimite komitee, et katse- ja võrdlusravimite viskoossuse sarnasus on kõigi saadaolevate partiide põhjal tõestatud. Seega peeti laiendatud farmatseutilist samaväärsust üldiselt tõendatuks.

Kolmanda punktiga seoses möönab inimravimite komitee, et viskoossus ei pruugi olla timolooli vabanemist piirav tegur, ning kirjandusest (Zhu *et al.*, 2008) on teada, et lõpptoote viskoossusel on minimaalne mõju timolooli imendumisele *in vivo*. Et viskoossust peetakse siiski oluliseks kvaliteediomaduseks, oleks eeldatud sarnasuse tõendamist.

Kokkuvõttes on inimravimite komitee arvamusel, et laiendatud farmatseutiline samaväärsus, sealhulgas viskoossuse suhtes, on tõendatud ning seega on Gelisia ja sellega seotud nimetuste terapeutiline samaväärsus võrdlusravimiga tõestatud. Seetõttu peab inimravimite komitee Gelisia ning sellega seotud nimetuste kasulikkuse ja riski suhet soodsaks.

Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et

- komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohast esildist.
- Komitee arutas kõiki kättesaadavaid andmeid seoses vastuväidetega samaväärsuse tõendamise kohta, et tegemist võib olla tõsise riskiga rahvatervisele, konkreetselt seoses kvaliteediparameetriga viskoossus.
- Komitee leidis, et tuginedes laiendatud farmatseutilise samaväärsuse tõendamisele, on Gelisia ja sellega seotud nimetused olemasolevate andmete põhjal võrdlusravimiga terapeutiliselt samaväärsed.

Seega on komitee arvamusel, et Gelisia ja sellega seotud nimetuste kasulikkuse ja riski suhe on soodne, ning soovib seega anda inimravimite komitee arvamuse I lisas loetletud ravimitele müügiloa(d). Ravimiteave jääb samaks kui koordineerimisrühma menetluse ajal kokku lepitud lõppversioonis, nagu on märgitud inimravimite komitee arvamuse III lisas.