

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Tietoa valmisteesta

Gelisia ja muut kauppanimet on silmägeeli, joka sisältää 1 mg timololia grammaa kohden.

Timololi on ei-selektiivinen beeta-1- ja beeta-2 reseptoreita salpaava adrenerginen aine. Okulaarinen hypertensio johtuu useimmiten etukammion kammionesteen ulosvirtauksen heikentymisestä. Tästä johtuvaa silmänpaineen nousua pidetään tärkeimpänä riskitekijänä näkökyvyn menetystä aiheuttavan optisen neuropatian, glaukooman, kehittymiselle ja etenemiselle (Johnson et al., 2010).

Glaukooman eri tyyppejä ovat avokulma-, ahdaskulma- ja synnyynnäinen glaukooma. Kukin niistä jakautuu edelleen primaariseen ja sekundaariseen glaukoomaan sen mukaan, voidaanko glaukooman aiheuttaja tunnistaa vai ei. Tarkkaa vaikutusmekanismia, jolla timololi alentaa silmänpainetta, ei ole määritelty selkeästi. Se liittyy kuitenkin kammionesteen muodostumisen vähentämiseen. Oletettavasti se toimii estämällä syklisen adenosiinimonofosfaatin synteesin lisääntymistä beeta-adrenergisten reseptorien endogeenisen stimulaation vaikutuksesta. Timololi aiheuttaa paikallisesti silmään annosteltuna systeemisen beeta-adrenergisten reseptorien salpauksen siliaarisessa epiteelissä ja estää syklisen adenosiinimonofosfaatin synteesin, mikä johtaa kammionesteen tuotannon vähenemiseen ja siten silmänpaineen laskuun (Nieminen et al., 2007; Kiland et al., 2016; Sah et al., 2017).

Paikallisesti silmään annosteltuna timololi voi etenkin vesipohjaisena valmisteena johtaa systeemiseen beetasalpaukseen, jonka aiheuttaa timololin imeytyminen silmästä sidekalvon epiteelin, kyynelkanavien, nenän limakalvojen ja ruoansulatuskanavan kautta systeemiseen verenkiertoon. Tämä voi johtaa sydämeen ja verenkiertoon tai hengityselimiin kohdistuviin haittavaikutuksiin (Nieminen et al., 2007; Volotinen et al., 2011). Silmään annettavan vesipohjaisen timololin vaihtoehtoksi on kehitetty geelivalmisteita. Niitä käyttämällä voidaan vähentää systeemistä imeytymistä ja sen aiheuttamia haittavaikutuksia samalla, kun säilytetään vaadittava lääkinällinen vaikutus (Nieminen et al., 2007).

Ehdotetut käyttöaiheet

Gelisian ja muiden kauppanimien käyttöaiheiksi ehdotetaan seuraavia:

Kohonneen silmänpaineen alentaminen potilailla, joilla on

- *okulaarinen hypertensio,*
- *krooninen avokulmaglaukooma.*

Käyttöaihe on kaikilta osin viitevalmiste Geltimin mukainen.

Sääntelyperusta

Paikallisesti käytettävien valmisteiden laatua ja vastaavuutta koskevassa ohjeluonnoksessa (*Draft Guideline on quality and equivalence of topical products*) (CHMP/QWP/708282/2018) kuvataan tilanteita, joissa paikallisesti käytettävien valmisteiden vastaavuuden testaus voi terapeuttista vastaavuutta koskevien kliinisten tutkimusten sijasta tukea väitettä, joka koskee terapeuttista vastaavuutta vertailulääkkeisiin nähden. Laadun osalta vastaavuus voidaan tarvittaessa osoittaa käyttämällä vertailulääkkeestä vertailukelpoisia tietoja, jotka koskevat lääkeainetta, vaikuttavia aineita ja niiden määriä, mikrorakennetta / fyysisiä ominaisuuksia ja valmisteen vaikuttavuutta (esim. liukeneminen, vapautuminen koskeva *in vitro* -testi ja antotapa). Tästä käytetään tässä ohjeessa ilmaisua ”laajennettu farmaseuttinen vastaavuus”.

Ehdotettu valmiste sisälsi alun perin samankaltaisia apuaineita kuin viitevalmiste (alkuperäinen formulaatio). Hajautetun menettelyn arviointivaiheen aikana hakija formuloi lopullisen lääkkeen uudelleen (kaupallinen formulaatio). Tämän uudelleenformuloinnin jälkeen Gelisia 1 mg/g silmägeelin laadullinen koostumus on sama kuin viitevalmisteen Geltim LP 1 mg/g silmägeeli.

Tämän hybridihakemuksen tueksi hakija on esittänyt tietoja, jotka tukevat laajennettua farmaseuttista vastaavuutta. Ne koostuvat vertailutiedoista, jotka koskevat ulkonäköä, väriä, opalisoivuutta, hiukkaskokoa, timololin tunnistamista, timololin pitoisuutta, pH:ta, osmolaliteettia, viskositeettia ja samankaltaisia aineita. Tiedot on saatu viitevalmisteen kolmesta erästä ja testattavan valmisteen neljästä erästä, joista kolme oli valmistettu alkuperäisellä formulaatiolla ja yksi lopullisella, kaupallistamista varten ehdotetulla formulaatiolla.

Laajennetun farmaseuttisen vastaavuuden hyväksymisperusteiden katsottiin täyttyvän ohjeiden mukaisesti. Sen vuoksi ei edellytetty kliinistä vastaavuustutkimusta.

Hakijan mukaan parametreista ulkonäkö, väri, opalisoivuus, hiukkaskoko ja tunnistaminen ei voitu tehdä tilastollista analyysia, koska tulokset eivät ole numeerisia vaan niissä vain todetaan hyväksymisperusteen täytyminen, mikä hyväksyttiin. Myös kaikki samankaltaisia aineita koskevat tulokset ovat niin vähäisiä, että tilastollista analyysia ei voida tehdä. Epäpuhtausprofiilien havaittiin kuitenkin olevan vertailukelpoisia.

Vertailukelpoisuus osoitettiin osmolaliteetin, tiheyden ja pintajännityksen osalta. Parametrin viskositeetin osalta asianomainen jäsenvaltio ES, toisin kuin viitejäsenvaltio NL, ei pitänyt tätä mahdollisena, koska toimitetut tiedot olivat hyvin heterogeenisia eikä asianmukaista näytteenottostrategiaa ollut sovellettu.

Asianomainen jäsenvaltio ES tarkasteli kaiken kaikkiaan kriittisimmän laatuominaisuuden eli viskositeetin vertailua. Viskositeetin *in vitro* -vastaavuutta ei sen mukaan ollut osoitettu asianmukaisella tilastollisella menetelmällä laatuominaisuuksien vertailevan arvioinnin tilastollisia menetelmiä koskevan tausta-asiakirjan (*Reflection paper on the statistical methodology for the comparative assessment of quality attributes in drug development*) mukaisesti. Laatuominaisuuksista ei ollut laadittu vertailupöytäkirjaa, jossa olisi määritelty näytteenottostrategia, mikä antoi aiheita huoleen käytettyjen erien edustavuudesta. Viskositeetin arvioimiseksi säilyvyysaikana analysoidut näytteet olivat riittämättömiä. Viskositeetin kliinisen merkityksen vähäisyyttä koskevia perusteluja ei myöskään voitu hyväksyä.

Hakija toteutti hakemuksen tueksi myös vapautumista koskevan *in vitro* -testin (*in-vitro drug release test, IVRT*). Testi tehtiin edellä mainitun ohjeen periaatteiden mukaisesti. Menetelmästä annettujen tietojen todettiin kuitenkin olevan riittämättömiä koeolosuhteiden, näytteiden määrän ja sink-olosuhteiden saavuttamisen osalta. Lisäksi IVRT:n validointia ei käsitelty, mitä tulee toistettavuuteen eri päivinä, eri laitteilla ja eri käyttäjillä sekä luotettavuuteen ja erottelukykyyneen. Hakija perusteli edellä mainittua toistettavuutta ja luotettavuutta koskevien tutkimusten tekemättä jättämistä sillä, että kyseinen testi ei ole tarkoitettu rutiininomaiseen laadunvalvontatestaukseen ja se on tehty vain kerran. Koska erottelukykyyä ei ollut osoitettu, IVRT-tutkimuksen tuloksia voitiin pitää vain tukea antavina. Tulokset vahvistivat kuitenkin, että IVRT-tutkimuksessa ei voitu havaita merkittävää eroa testattavan valmisteen ja viitevalmisteen välillä.

Tiivistelmä ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean (CHMP) tieteellisestä arvioinnista

CHMP:n lausuntopyyntömenettelyssä otettiin esille kolme keskeistä kysymystä, jotka koskivat seuraavia seikkoja: 1) *in vitro* -vastaavuutta hakemuksen kohteena olevan valmisteen ja viitevalmisteen välillä ei ollut osoitettu parametrin viskositeetti osalta laatuominaisuuksien vertailevan arvioinnin tilastollisia menetelmiä koskevassa tausta-asiakirjassa mainitulla asianmukaisella tilastollisella menetelmällä 2) parametrin viskositeetti arviointiin käytettyjen erien edustavuutta koskevia huolia oli tullut esille 3) viskositeetin kliinisen merkityksen vähäisyyttä koskevia jälkikäteisiä perusteluja ei voitu hyväksyä.

Ensimmäisen ja toisen kohdan osalta tehtiin viskositeettia koskeva uusi tilastollinen vertailu yhdistämällä testattavan valmisteen dynaamista viskositeettia koskevat saatavilla olevat säilyvyystiedot ja testattavan ja viitevalmisteen viskositeettitiedot, jotka oli toimitettu bioekvivalenssia koskevan poikkeuksen perustelemiseksi. Näin voitiin käyttää tietoja laajemmista näytteistä ja samanikäisten erien näytteistä.

Ottaen huomioon saatavilla olevat tiedot ja suoritettut lisälaskelmat CHMP katsoi, että testattavan ja viitevalmisteen viskositeetin samankaltaisuus oli osoitettu kaikkien käytettävissä olevien erien lukumäärän perusteella. Laajennettu farmaseuttinen vastaavuus katsottiin sen vuoksi kaiken kaikkiaan näytetyksi toteen.

Kolmannen kohdan osalta CHMP toteaa myös, että viskositeetti ei välttämättä ole timololin vapautumista rajoittava tekijä ja kirjallisuudesta (Zhu et al., 2008) tiedetään, että lopullisen lääkkeen viskositeetilla on varsin vähäinen vaikutus timololin imeytymiseen *in vivo*. Samankaltaisuuden osoittamista tältä osin odotetaan kuitenkin, koska viskositeettia pidetään keskeisenä laatuominaisuutena.

Lopuksi CHMP katsoo, että laajennettu farmaseuttinen vastaavuus on osoitettu myös viskositeetin osalta ja että Gelisian ja muiden kauppanimien hoidollinen vastaavuus on osoitettu viitevalmisteseeseen nähden. CHMP katsoo näin ollen, että Gelisian ja muiden kauppanimien hyöty-riskisuhde on suotuista.

CHMP:n lausunnon perusteet

Ottaen huomioon, että

- komitea tarkasteli direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan mukaista lausuntopyyntöä
- komitea tarkasteli kaikkia saatavilla olevia tietoja, jotka liittyivät esitettyihin, mahdollisia vakavia kansanterveydellisiä riskejä koskeviin vastalauseisiin vastaavuuden osoittamisen osalta ja erityisesti koskien laatuparametria viskositeetti.
- komitea katsoi, että saatavilla olevien tietojen pohjalta voitiin vahvistaa Gelisian ja muiden kauppanimien hoidollinen vastaavuus viitevalmisteseeseen nähden laajennetun farmaseuttisen vastaavuuden osoittamisen perusteella.

Näin ollen komitea katsoo, että Gelisian ja muiden kauppanimien hyöty-riskisuhde on suotuista, ja suosittelee siksi myyntiluvan myöntämistä CHMP:n lausunnon liitteessä I mainituille lääkevalmisteille. Valmistetiedot säilytetään koordinoitiryhmän menettelyn aikana muodostetun lopullisen version mukaisina, kuten on mainittu CHMP:n lausunnon liitteessä III.