

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

À propos du produit

Gelisia et noms associés est un gel oculaire contenant du timolol 1 mg/g.

Le timolol est un agent bloquant non sélectif des récepteurs adrénergiques β_1 et β_2 .

L'hypertension oculaire survient le plus souvent à la suite d'une altération du drainage de l'humeur aqueuse depuis la chambre antérieure. L'augmentation consécutive de la pression intraoculaire (PIO) est considérée comme le facteur de risque le plus important de développement et de progression du glaucome, une neuropathie optique rendant aveugle (Johnson et al., 2010).

Le glaucome peut être classé comme étant à angle ouvert, à angle fermé ou congénital, chaque type étant subdivisé en types primaire et secondaire lorsque la cause sous-jacente du glaucome peut être identifiée ou non. Le mécanisme d'action par lequel le timolol abaisse la PIO est lié à la diminution de la formation d'humeur aqueuse, mais le mécanisme précis n'est pas clairement défini. Toutefois, on estime que son action est médiée par l'inhibition de la synthèse accrue de l'AMPc causée par une stimulation β -adrénergique endogène. Après administration ophtalmique topique, le timolol provoque un blocage β -adrénergique systémique dans l'épithélium ciliaire, inhibant la synthèse de l'AMPc, ce qui entraîne une diminution de la production d'humeur aqueuse et, par conséquent, une réduction de la PIO (Nieminen et al., 2007; Kiland et al., 2016; Sah et al., 2017).

L'administration topique du timolol ophtalmique, en particulier pour la formulation aqueuse, peut entraîner un blocage β -adrénergique systémique causé par l'absorption du timolol de l'œil par l'épithélium conjonctival, les canaux lacrymaux, la muqueuse nasale et le tractus gastro-intestinal dans la circulation systémique, ce qui peut entraîner des effets indésirables cardiovasculaires et respiratoires (Nieminen et al., 2007; Volotinen et al., 2011). Les formulations en gel du timolol ophtalmique ont été développées en tant qu'alternative aux formulations aqueuses dans le but de réduire l'absorption systémique et les effets indésirables qui en découlent tout en maintenant l'activité thérapeutique requise (Nieminen et al., 2007).

Indications proposées

Il est proposé d'indiquer Gelisia et noms associés pour:

Diminution de la pression intraoculaire élevée chez les patients présentant:

- *hypertension oculaire,*
- *glaucome chronique à angle ouvert.*

L'indication est entièrement conforme au produit de référence Geltim.

Contexte réglementaire

Le projet de directive sur la qualité et l'équivalence des produits topiques

(CHMP/QWP/708282/2018) décrit des scénarios dans lesquels des essais d'équivalence de produits topiques peuvent étayer une allégation d'équivalence thérapeutique avec des médicaments de comparaison au lieu d'essais cliniques d'équivalence thérapeutique. L'équivalence en termes de qualité peut, le cas échéant, être établie à l'aide de données comparatives avec le médicament de comparaison concernant la forme pharmaceutique, la composition qualitative et quantitative, la microstructure/les propriétés physiques et la performance du produit (par exemple, dissolution, test de libération *in vitro* et méthode d'administration). C'est ce que l'on appelle l'«équivalence pharmaceutique étendue» aux fins de la présente ligne directrice.

Le produit proposé contenait initialement des excipients similaires au médicament de référence (formulation initiale). Au cours de la phase d'évaluation de la DCP, le demandeur a reformulé le produit fini (formulation commerciale). Après cette reformulation, la composition qualitative de Gelisia 1 mg/g gel oculaire est la même que celle du produit de référence Geltim LP 1 mg/g gel oculaire.

À l'appui de la demande hybride, le demandeur a présenté des données à l'appui de l'équivalence pharmaceutique étendue, consistant en des données comparatives pour l'apparence, la couleur, l'opalescence, la taille des particules, l'identification du timolol, le dosage du timolol, le pH, l'osmolalité, la viscosité et les substances apparentées en trois lots du produit de référence et quatre lots du produit testé, dont trois avec la formulation initiale et un avec la formulation finale telle que proposée pour la commercialisation.

Les critères d'acceptation de l'équivalence pharmaceutique étendue ont été considérés comme remplis conformément à la ligne directrice. Par conséquent, aucune étude d'équivalence clinique n'a été fournie.

Le demandeur a fait valoir qu'aucune analyse statistique n'était possible pour les paramètres d'apparence, de couleur, d'opalescence, de taille des particules et d'identification, étant donné que les résultats ne sont pas numériques, mais seulement déclarés comme étant conformes au critère d'acceptation, qui a été accepté. De même, pour les substances apparentées, les résultats sont tous si faibles qu'une analyse statistique n'est pas possible; toutefois, on observe des profils d'impuretés comparables.

La comparabilité a été démontrée pour l'osmolalité, la densité et la tension superficielle. Toutefois, contrairement à l'EMR NL, cet état de fait n'a pas été jugé possible par l'EMC ES pour le paramètre de viscosité, car des données très hétérogènes ont été fournies sans stratégie d'échantillonnage adéquate.

Dans l'ensemble, l'EMC ES a considéré la comparabilité de la viscosité, l'attribut de qualité le plus critique, comme insuffisamment démontrée, à savoir: l'équivalence *in vitro* du paramètre de viscosité n'avait pas été démontrée avec une méthodologie statistique adéquate conforme au *document de réflexion sur la méthodologie statistique pour l'évaluation comparative des attributs de qualité dans le développement du médicament*. Il n'y avait pas de «protocole de comparaison des données sur les attributs de qualité» dans lequel la stratégie d'échantillonnage a été définie, ce qui a soulevé des inquiétudes quant à la représentativité des lots utilisés; des échantillons inadéquats ont été analysés afin d'évaluer la viscosité pendant la durée de conservation. En outre, les justifications de l'absence de pertinence clinique de la viscosité n'ont pas pu être acceptées.

En outre, à l'appui de cette demande, le demandeur a réalisé un test *in vitro* de libération du médicament (IVRT). Le test a été réalisé conformément aux principes de la ligne directrice susmentionnée; toutefois, il a été constaté que les informations fournies sur la méthode n'étaient pas suffisantes en ce qui concerne les conditions expérimentales, la quantité d'échantillons et la réalisation de l'état de dissolution. En outre, la validation de l'IVRT n'a pas été discutée en ce qui concerne la précision, la robustesse et le pouvoir discriminant intermédiaires.

Le demandeur a justifié ne pas réaliser d'études intermédiaires de précision et de robustesse par le fait que ce test n'est pas prévu pour les essais de contrôle de la qualité de routine et n'a été effectué qu'une seule fois. Étant donné que le pouvoir discriminant n'a pas été démontré, les résultats de l'étude IVRT ne pouvaient être considérés que comme des éléments de soutien.

Toutefois, les résultats ont confirmé qu'aucune différence significative entre le produit testé et le produit de référence n'a pu être observée dans l'IVRT.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP

Trois questions principales ont été soulevées dans le cadre de la procédure de saisine du CHMP, qui portaient sur 1) le fait que l'équivalence *in vitro* entre le produit faisant l'objet de la demande et le produit de référence pour le paramètre de viscosité n'a pas été démontrée par une méthodologie statistique adéquate faisant référence au *document de réflexion sur la méthodologie statistique pour l'évaluation comparative des attributs de qualité dans le développement du médicament*; 2) une préoccupation concernant la représentativité des lots utilisés pour évaluer le paramètre de viscosité; 3) l'inacceptabilité des justifications *post-hoc* de l'absence de pertinence clinique de la viscosité.

En ce qui concerne les premier et deuxième points, une comparaison statistique supplémentaire de la viscosité a été réalisée en combinant les données de stabilité disponibles sur la viscosité dynamique du produit testé avec les données de viscosité du produit testé et du produit de référence soumises pour la justification de la dispense d'études de bioéquivalence, afin d'augmenter la taille de l'échantillon et d'obtenir des échantillons de lots ayant un âge similaire.

Compte tenu des données disponibles et des calculs supplémentaires effectués, le CHMP a conclu que la similitude de viscosité du produit testé et du produit de référence a été établie en tenant compte du nombre total de lots disponibles. Par conséquent, dans l'ensemble, il a été considéré que l'équivalence pharmaceutique étendue était démontrée.

En ce qui concerne le troisième point, le CHMP reconnaît également que la viscosité pourrait ne pas être le facteur limitant la libération du timolol, et il est connu dans la littérature (Zhu et al., 2008) que la viscosité du produit fini a un impact minimal sur l'absorption du timolol *in vivo*. Néanmoins, étant donné que la viscosité est considérée comme un attribut de qualité pertinent, une démonstration de similitude serait attendue.

En conclusion, le CHMP considère que l'équivalence pharmaceutique étendue a été démontrée, y compris vis-à-vis de la viscosité, et que, par conséquent, l'équivalence thérapeutique de Gelisia et noms associés au médicament de référence est établie. Par conséquent, le CHMP considère que le rapport bénéfice/risque de Gelisia et noms associés est favorable.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- Le comité a examiné la procédure de saisine au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE.
- Le comité a examiné la totalité des données disponibles en rapport avec les objections soulevées quant à un risque potentiel grave pour la santé publique concernant la démonstration de l'équivalence, en particulier en ce qui concerne le paramètre de qualité «viscosité».
- Le comité a estimé que les données disponibles établissaient l'équivalence thérapeutique de Gelisia et noms associés avec le médicament de référence sur la base d'une démonstration de l'équivalence pharmaceutique étendue.

En conséquence, le comité estime que le rapport bénéfice/risque de Gelisia et noms associés est favorable et recommande donc l'octroi de la ou des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments mentionnés à l'annexe I de l'avis du CHMP. Les informations sur le produit restent identiques à la version finale obtenue au cours de la procédure du groupe de coordination, comme mentionné à l'annexe III de l'avis du CHMP.