

Iarscríbhinn II
Conclúidí eolaíocha

Conclúidí eolaíocha

Maidir leis an táirge

Is glóthach súl í Gelisia, agus na hainmneacha gaolmhara leis, ina bhfuil tiomólól 1 mg/g.

Is gníomhaire neamhroghnaíoch gabhdóra-blocála $\beta 1$ agus $\beta 2$ é tiomólól. Is minic a tharlaíonn hipirtheannas súilí mar thoradh ar dhraenáil lagaithe an leanna uisciúil ó chuaisín tosaigh na súile. Meastar gurb é an carnadh iarmhartach ar bhrú ionsúileach (IOP) an fachtóir riosca is mó d'fhorbairt agus do dhul chun cinn glácóma, ar néarapaite dallta optach í (Johnson et al., 2010).

Is féidir glácóma a aicmiú mar glácóma uillinne oscailte, glácóma uillinne dhúnta nó glácóma ó bhroinn. Foroinntear gach ceann de na cineálacha sin ina gcineálacha príomhúla agus tánaisteacha ag brath ar cé acu is féidir bunchúis ghlácóma a shainaithint nó nach féidir. Tá nasc idir meicníocht na gníomhaíochta trína laghdaíonn tiomólól IOP agus an laghdú ar fhás an leanna uisciúil, ach níl meicníocht bheacht na gníomhaíochta sainithe go soiléir. Mar sin féin, creidtear go ndéantar idirghabháil ar a ghníomhaíocht trí chosc ar shintéis mhéadaithe cAMP a bhfuil spreagadh inginiúil β -aidréineirgeach mar chúis léi. Tar éis tabhairt oftalmach logánta tiomólóil, bíonn β -bhac sistéamach aidréineirgeach san eipitéiliam fabhránach, rud a chuireann cosc ar shintéis de cAMP, a mbíonn laghdú ar tháirgeadh an leanna uisciúil agus, dá bhrí sin, laghdú ar IOP, mar chúis leis (Nieminen et al., 2007; Kiland et al., 2016; Sah et al., 2017).

D'fhéadfadh β -bhac sistéamach aidréineirgeach a bheith mar thoradh ar thabhairt oftalmach logánta tiomólóil, go háirithe i gcás fás uisciúil, de bharr ionsú tiomólóil ón tsúil tríd an eipitéiliam toinníteach, trí na cainéil dheoracha, tríd an mhúcós srónach agus tríd an gconair ghastraistéigeach isteach san imshruthú sistéamach, rud a d'fhéadfadh a bheith mar thoradh ar éifeachtaí díobhálacha cardashoithíocha agus riospráide (Nieminen et al., 2007; Volotinen et al., 2011). Forbraíodh foirmlithe glóthaí tiomólóil oftalmaigh mar rogha mhalartach ar fhoirmlithe uisciúla agus é mar chuspóir acu a n-ionsú córasach agus na héifeachtaí díobhálacha iarmhartacha a théann leis sin a laghdú, agus an ghníomhaíocht theiripeach is gá (Nieminen et al., 2007) á cothabháil ag an am céanna.

Tásca atá beartaithe

Moltar Gelisia agus na hainmneacha gaolmhara leis a léiriú le haghaidh:

Laghdú ar bhrú ionsúileach ardaithe in othair a bhfuil na riochtaí seo a leanas orthu:

- hipirtheannas súil-lionsa,
- géarghlácóma uillinne oscailte.

Tá an tásca go hiomlán i gcomhréir leis an táirge tagartha Geltim.

Cúlra rialála

Sa Dréacht-Treoirleáin maidir le cáilíocht agus coibhéis táirgí atá le tabhairt go logánta (CHMP/QWP/708282/2018), déantar cur síos ar chásanna ina bhféadfadh tástáil choibhéise ar tháirgí tráthúla tacú le maíomh go bhfuil coibhéis theiripeach i gceist le táirgí íocshláinte comparáide in ionad trialacha cliniúla coibhéise teiripí. Is féidir coibhéis maidir le cáilíocht a bhunú, i gcás inarb iomchuí, trí úsáid a bhaint as sonraí comparáideacha leis an táirge íocshláinte comparáide maidir le foirm chógaisíochta, comhdhéanamh cáilíochtúil agus cainníochtúil, micreastruchtúr/airíonna fisiceacha, agus feidhmíocht táirgí (e.g. tuaslagadh, tástáil scaoilte *in vitro*, agus modh tabhartha). Tugtar "coibhéis chógaisíochta leathnaithe" air sin chun críche na treoirleáin seo.

Bhí támháin den chineál céanna leis an táirge íocshláinte tagartha (foirmliú tosaigh) sa táirge beartaithe ar dtús. Le linn chéim an mheasúnaithe DCP, rinne an t-iarratasóir athfhoirmliú ar an táirge críochnaithe (foirmliú tráchtála). Tar éis an athfhoirmithe seo, tá comhdhéanamh cáilíochtúil na glóthaí súl 1 mg/g Gelisia mar an gcéanna leis an táirge tagartha, amhail an ghlóthach súl 1 mg/g Geltim LP.

Chun tacú leis an iarratas hibrideach, chuir an t-iarratasóir sonraí i láthair chun tacú leis an gcoibhéis chógaisíochta leathnaithe, ina bhfuil sonraí comparáideacha maidir le cuma, dath, ópalacht, méid na gcáithníní, sainaithint timolóil, measúnacht timolóil, pH, osmoltacht, slaodacht agus substaintí gaolmhara i dtrí bhaisc den táirge tagartha agus i gceithre bhaisc den táirge tástála, a ndearnadh trí cinn díobh leis an bhfoirmliú tosaigh agus ceann amháin díobh leis an bhfoirmliú deiridh mar atá beartaithe le haghaidh tráchtálaithe.

Measadh gur comhlíonadh na critéir bhreise maidir le coibhéis chógaisíochta a ghlacadh i gcomhréir leis an treoirlíne. Dá bhrí sin, níor cuireadh aon staidéar ar choibhéis chliniciúil ar fáil.

Mhaígh an t-iarratasóir nach raibh aon anailís staitistiúil indéanta le haghaidh na bparaméadar, na cuma, dath, na hópalachta, mhéid na gcáithníní agus shainaithint na gcáithníní, ós rud é nach bhfuil na torthaí uimhriúil ach amháin mar chomhlíonadh leis an gcritéar inghlacthachta, rud ar glacadh leis. Chomh maith leis sin, i gcás substaintí gaolmhara, tá na torthaí chomh híseal sin nach féidir anailís staitistiúil a dhéanamh; mar sin féin, tugtar faoi deara go bhfuil próifíil na n-eisíontas inchomparáide.

Léiríodh inchomparáideacht le haghaidh osmalálachta, dlúis agus teannas dromchla. Mar sin féin, i gcomparáid le RMS NL, níor mheas CMS ES go bhféadfadh CMS ES é sin a dhéanamh le haghaidh shlaodacht an pharaiméadair toisc gur cuireadh sonraí an-ilchineálacha ar fáil gan straitéis leordhóthanach samplála.

Ar an iomlán, mheas CMS ES inchomparáideacht na slaodachta, an tréith cháilíochta is criticiúla, nár léiríodh go leordhóthanach, eadhon: níor léiríodh coibhéis *in vitro* le haghaidh shlaodacht an pharaiméadair le modheolaíocht leordhóthanach staidrimh i gcomhréir leis an *bPáipéar machnaimh ar an modheolaíocht staidrimh chun measúnú comparáideach a dhéanamh ar thréithe cáilíochta i bhforbairt drugaí*. Ní raibh aon “phrótacal comparáide sonraí tréithe cáilíochta” inar sainmhíníodh an straitéis samplála a d’ardaigh imní faoi ionadaíochas na mbaisceanna a úsáideadh; rinneadh anailís ar shamplaí neamhleora chun slaodacht le linn seilfré a mheas. Ina theannta sin, níorbh fhéidir teacht ar chomhaontú maidir le neamhábharthacht chliniciúil slaodachta.

Ina theannta sin, mar thaca leis an iarratas seo, rinne an t-iarratasóir tástáil scaoilte drugaí *in-vitro* (IVRT). Rinneadh an tástáil de réir phrionsabail na treoirlíne thuasluaite; tugadh faoi deara, áfach, nár leor an fhaisnéis a soláthraíodh faoin modh i ndáil le dálaí turgnamhacha, méid an tsampla agus baint amach dálaí suncála. Ina theannta sin, níor pléadh bailíochtú an IVRT maidir le beachtas idirmheánach, stóinseacht agus cumhacht idirdhealaitheach.

Thug an t-iarratasóir údar maith gan staidéir idirmheánacha bheachtais agus stóinseachta a dhéanamh ós rud é nach bhfuil an tástáil seo beartaithe do ghnáth-thástáil QC agus nach ndearnadh í ach aon uair amháin. Ós rud é nár léiríodh an chumhacht idirdhealaitheach, ní fhéadfaí torthaí staidéar IVRT a mheas ach amháin mar thorthaí tacaíochta. Dheimhnigh na torthaí, áfach, nach bhféadfaí aon difríocht shuntasach idir an táirge tástála agus an táirge tagartha a thabhairt faoi deara in IVRT.

Achoimre fhoriomlán ar an meastóireacht eolaíoch leis an CHMP

Ardaíodh trí phríomh-shaincheist sa nós imeachta atreorúcháin CHMP, a bhain le 1) nár léiríodh coibhéis *in vitro* idir an táirge a cuireadh i bhfeidhm agus an táirge tagartha le haghaidh shlaodacht an pharaiméadair le modheolaíocht leordhóthanach staidrimh a thagraíonn don *Pháipéar machnaimh ar an modheolaíocht staidrimh don mheasúnú comparáideach ar thréithe cáilíochta i bhforbairt drugaí*; 2) imní faoi ionadaíocht na mbaisceanna a úsáideadh chun slaodacht paraiméadair a mheas; 3) neamh-inghlachtacht réasúnuithe *post-hoc* ar neamhábharthacht chliniciúil na slaodachta.

Maidir leis an gcéad phointe agus leis an dara pointe, rinneadh comparáid staidrimh bhreise ar shlaodacht trí na sonraí cobhsaíochta a bhí ar fáil maidir le slaodacht dhinimiciúil an táirge tástála a chomhcheangal le sonraí slaodachta an táirge tástála agus an táirge tagartha a cuireadh isteach mar údar leis an mbiththarscaoileadh, chun méid an tsampla a mhéadú agus chun samplaí a fháil ó bhaisceanna a bhí aois chomhchosúil acu.

I bhfianaise na sonraí atá ar fáil agus na ríomhanna breise a rinneadh, tháinig CHMP ar an gconclúid gur bunaíodh cosúlacht shlaodachta na dtáirgí tástála agus tagartha i bhfianaise líon na mbaisceanna uile a bhí ar fáil. Dá bhrí sin, measadh gur léiríodh coibhéis chógaisíochta leathnaithe ar an iomlán.

Maidir leis an tríú pointe, aithníonn CHMP freisin go bhféadfadh sé nach mbeadh slaodacht ina fachtóir a chuirfeadh teorainn le scaoileadh tiomólóil, agus is eol ón litríocht (Zhu et al., 2008) go bhfuil tionchar íosta ag slaodacht an táirge chríochnaithe ar ionsú tiomólóil *in vivo*. Mar sin féin, ós rud é go meastar gur tréith cáilíochta ábhartha í slaodacht, bheifí ag súil le léiriú cosúlachta.

Mar chonclúid, measann CHMP gur léiríodh an choibhéis chógaisíochta leathnaithe, lena n-áirítear *vis-à-vis* slaodacht, agus, ina dhiaidh sin, go mbunaítear coibhéis theiripeach Gelisia agus ainmneacha gaolmhara leis an táirge íocshláinte tagartha. Dá bhrí sin, measann CHMP go bhfuil cothromaíocht sochair-riosca Gelisia agus ainmneacha gaolmhara leis fabhrach.

Bunús le tuairim CHMP

De bharr an mhéid seo a leanas,

- Mheas an Coiste an tarchur faoin Airteagal 29 (4) den Treoir 2001/83/CE.
- Bhreithnigh an Coiste iomlán na sonraí a bhí ar fáil i ndáil leis na hagóidí a rinneadh i dtaca le riosca tromchúiseach féideartha don tsláinte phoiblí maidir le coibhéis a léiriú, go háirithe maidir le slaodacht na bparaiméadar cáilíochta.
- Mheas an Coiste gur bunaíodh leis na sonraí a bhí ar fáil coibhéis theiripeach Gelisia agus na hainmneacha gaolmhara leis an táirge íocshláinte tagartha bunaithe ar léiriú ar choibhéis chógaisíochta leathnaithe.

Measann an Coiste, mar thoradh air sin, go bhfuil cothromaíocht tairbhe-riosca Gelisia agus ainmneacha gaolmhara fabhrach agus, dá bhrí sin, molann sé go ndeonófaí an t-údarú margaíochta nó na húdaruíthe margaíochta do na táirgí íocshláinte dá dtagraítear in Iarscríbhinn I de thuairim CHMP. Fanann an fhaisnéis faoin táirge de réir an leagain deiridh a baineadh amach le linn nós imeachta an Ghrúpa Comhordaithe mar a luaitear in Iarscríbhinn III de thuairim CHMP.