

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

O lijeku

Gelisia i pridružena imena je gel za oči koji sadržava 1 mg/g timolola.

Timolol je neselektivni agens za blokiranje adrenergičkih receptora β_1 i β_2 . Okularna hipertenzija najčešće nastaje kao rezultat smanjene drenaže očne vodice iz prednje očne komore. Posljedično nakupljanje intraokularnog tlaka smatra se najvažnijim čimbenikom rizika za razvoj i napredovanje glaukoma, optičke neuropatije koja uzrokuje sljepoću (Johnson et al., 2010.).

Glaukom se može klasificirati kao glaukom otvorenog kuta, zatvorenog kuta ili kongenitalni, pri čemu se svaka vrsta dijeli na primarne i sekundarne, ovisno o tome može li se utvrditi temeljni uzrok glaukoma ili ne. Mehanizam djelovanja kojim timolol smanjuje intraokularni tlak povezan je sa smanjenjem stvaranja očne vodice, ali točan mehanizam nije jasno utvrđen. Međutim, smatra se da je njegovo djelovanje potpomognuto inhibicijom povećane sinteze cAMP uzrokovane endogenom β -adrenergičkom stimulacijom. Nakon topikalne oftalmološke primjene timolol uzrokuje sistemske adrenergičke beta-blokade u ciliaringnom epitelu, što inhibira sintezu cAMP i dovodi do smanjenja proizvodnje očne vodice i posljedično, smanjenja intraokularnog tlaka (Nieminen et al., 2007.; Kiland et al., 2016.; Sah et al., 2017.).

Topikalna primjena oftalmološkog timolola, posebno za vodenu formulaciju, može dovesti do sistemske adrenergičke beta-blokade uzrokovane apsorpcijom timolola iz oka kroz konjunktivalni epitel, suzne kanale, sluznicu nosa i gastrointestinalni trakt u sistemske cirkulaciju, što može dovesti do kardiovaskularnih i respiratornih nuspojava (Nieminen et al., 2007.; Volotinen et al., 2011.). Formulacije oftalmološkog timolola u obliku gela razvijene su kao alternativa formulacijama vodice radi smanjenja njihove sistemske apsorpcije i posljedičnih nuspojava uz istodobno održavanje potrebne terapijske aktivnosti (Nieminen et al., 2007.).

Predložene indikacije

Predlaže se da se za lijek Gelisia i pridružena imena koriste u indikacijama za:

Smanjenje povišenog intraokularnog tlaka u bolesnika s:

- okularnom hipertenzijom
- kroničnim glaukomom otvorenog kuta.

Indikacija je potpuno u skladu s referentnim lijekom Geltim.

Regulatorni okvir

U *Nacrtu smjernica o kvaliteti i ekvivalentnosti lijekova za topikalnu primjenu* (CHMP/QWP/708282/2018) opisani su scenariji u kojima ispitivanje ekvivalentnosti lijekova za topikalnu primjenu može potkrijepiti tvrdnju o terapijskoj ekvivalentnosti s usporedivim lijekovima umjesto kliničkih ispitivanja terapijske ekvivalentnosti. Ekvivalentnost se u pogledu kvalitete može, prema potrebi, utvrditi primjenom usporedivih podataka s usporedivim lijekom u pogledu farmaceutskog oblika, kvalitativnog i kvantitativnog sastava, mikrostrukture/fizičkih svojstava i djelotvornosti lijeka (npr. otapanje, *in vitro* ispitivanje oslobađanja lijeka i način primjene). Za potrebe ove smjernice to se naziva „produljena farmaceutska ekvivalentnost”.

Predloženi lijek prvotno je sadržavao slične pomoćne tvari kao referentni lijek (početna formulacija). U fazi procjene postupka DCP-a podnositelj zahtjeva preoblikovao je gotov lijek (komercijalna formulacija). Nakon tog preoblikovanja, kvalitativni sastav gela za oči Gelisia od 1 mg/g jednak je sastavu referentnog lijeka, gela za oči Geltim LP od 1 mg/g.

U svrhu podupiranja hibridnog zahtjeva, podnositelj zahtjeva predstavio je podatke u prilog proširenoj farmaceutskoj ekvivalentnosti, koje čine usporedni podatci o izgledu, boji, opalescenciji, veličini čestica, identifikaciji timolola, ispitivanju timolola, pH-vrijednosti, osmolalnosti, viskoznosti i povezanim tvarima u trima serijama referentnog lijeka i četirima serijama ispitivanog lijeka, od kojih su tri napravljene s početnom formulacijom, a jedna s konačnom formulacijom predloženom za stavljanje za tržište.

Smatra se da su kriteriji prihvatljivosti za proširenu farmaceutsku ekvivalentnost ispunjeni u skladu sa smjernicama. Stoga nije dostavljeno kliničko ispitivanje ekvivalentnosti.

Podnositelj zahtjeva tvrdio je da za parametre izgleda, boje, opalescencije, veličine i identifikacije čestica nije moguća statistička analiza jer rezultati nisu brojčani nego su navedeni samo kao usklađenost s kriterijem prihvatljivosti, što je prihvaćeno. Također, kod povezanih stvari svi su rezultati toliko niski da statistička analiza nije moguća; međutim, uočeno je da su profili nečistoća usporedivi.

Usporedivost je dokazana za osmolalnost, gustoću i površinsku napetost. Međutim, za razliku od referentne države članice Nizozemske, predmetna država članica Španjolska to nije smatrala mogućim za parametar viskoznosti jer su dostavljeni vrlo heterogeni podatci bez odgovarajuće strategije uzorkovanja.

Općenito, predmetna država članica Španjolska smatrala je da je usporedivost viskoznosti, najkritičnijeg svojstva kvalitete, nedovoljno dokazana, odnosno: *in vitro* ekvivalentnost za parametar viskoznosti nije dokazana odgovarajućom statističkom metodologijom u skladu s *Dokumentom za razmatranje o statističkoj metodologiji za usporednu procjenu kvalitativnih svojstava u razvoju lijekova*. Nije postojao „protokol za usporedbu podataka o svojstvima kvalitete” u kojem je definirana strategija uzorkovanja, što je izazvalo zabrinutost u pogledu reprezentativnosti korištenih serija; analizirani su neodgovarajući uzorci kako bi se procijenila viskoznost tijekom roka valjanosti. Osim toga, nije se mogla postići suglasnost s obrazloženjem da je viskoznost klinički nerelevantna.

Nadalje, u prilog tom zahtjevu, podnositelj zahtjeva proveo je *in vitro* ispitivanje oslobađanja lijeka. Ispitivanje je provedeno u skladu s načelima prethodno navedene smjernice. Međutim, uočeno je da dostavljene informacije o metodi nisu dostatne u odnosu na eksperimentalne uvjete, količinu uzorka i postizanje uvjeta osigurane topljivosti. Osim toga, o potvrđivanju *in vitro* ispitivanja oslobađanja lijeka nije se raspravljalo u pogledu srednje preciznosti, robusnosti i razlikovne sposobnosti.

Podnositelj zahtjeva opravdao je neprovođenje ispitivanja srednje preciznosti i robusnosti jer taj test nije namijenjen rutinskom ispitivanju kontrole kvalitete te je proveden samo jednom. Budući da razlikovna sposobnost nije dokazana, rezultati *in vitro* ispitivanja oslobađanja lijeka mogli bi se smatrati samo popratnima. Međutim, rezultati su potvrdili da u *in vitro* ispitivanju oslobađanja lijeka nije bilo moguće uočiti znatniju razliku između ispitivanog i referentnog lijeka.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene CHMP-a

U postupku upućivanja CHMP-a postavljena su tri glavna pitanja, koja su se odnosila na: 1. *in vitro* ekvivalentnost primijenjenog lijeka i referentnog lijeka za parametar viskoznosti nije dokazana odgovarajućom statističkom metodologijom s upućivanjem na *Dokument za razmatranje o statističkoj metodologiji za usporednu procjenu kvalitativnih svojstava u razvoju lijekova*; 2.

zabrinutost u pogledu reprezentativnosti serija korištenih za procjenu parametra viskoznosti; 3. neprihvatljivost *post hoc* obrazloženja kliničke nerelevantnosti viskoznosti.

U pogledu prve i druge točke, provedena je dodatna statistička usporedba viskoznosti kombiniranjem dostupnih podataka o stabilnosti dinamičke viskoznosti ispitivanog lijeka s podacima o viskoznosti ispitivanog i referentnog lijeka koji su dostavljeni radi obrazloženja izuzeća od ispitivanja bioekvivalentnosti kako bi se povećala veličina uzorka i dobili uzorci iz serija slične starosti.

Na temelju dostupnih podataka i provedenih dodatnih izračuna, CHMP je zaključio da je sličnost viskoznosti ispitivanih i referentnih lijekova utvrđena uzimajući u obzir sve dostupne serije. Stoga se općenito smatralo da je proširena farmaceutska ekvivalentnost dokazana.

U pogledu treće točke, CHMP također priznaje da viskoznost možda nije čimbenik koji ograničava oslobađanje timolola te je iz literature (Zhu et al., 2008.) poznato da viskoznost gotova lijeka ima minimalan utjecaj na apsorpciju timolola *in vivo*. Međutim, budući da se viskoznost smatra relevantnim svojstvom kvalitete, očekivalo bi se dokazivanje sličnosti.

Zaključno, CHMP smatra da je proširena farmaceutska ekvivalentnost dokazana, uključujući u pogledu viskoznosti, te je utvrđena terapijska ekvivalentnost lijeka Gelisia i pridruženih imena s referentnim lijekom. Stoga CHMP smatra da je omjer rizika i koristi lijeka Gelisia i pridruženih imena povoljan.

Razlozi za mišljenje CHMP-a

Budući da,

- Odbor je razmotrio predmet upućivanja u skladu s člankom 29. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ.
- Odbor je razmotrio sve dostupne podatke u vezi s iznesenim primjedbama o potencijalnom ozbiljnom riziku za javno zdravlje u pogledu dokazivanja ekvivalentnosti, posebno u pogledu parametra kvalitete viskoznosti.
- Odbor je smatrao da je dostupnim podacima utvrđena terapijska ekvivalentnost lijeka Gelisia i pridruženih imena s referentnim lijekom na temelju dokaza o proširenoj farmaceutskoj ekvivalentnosti.

Posljedično, Odbor smatra da je omjer rizika i koristi lijeka Gelisia i pridruženih imena povoljan te stoga preporučuje izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova navedenih u Prilogu I. mišljenju CHMP-a. Informacije o lijeku ostaju u skladu s konačnom verzijom postignutom tijekom postupka Koordinacijske skupine, kako je navedeno u Prilogu III. mišljenju CHMP-a.