

II. melléklet
Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

Információk a készítményről

A Gelisia és kapcsolódó nevek 1 mg/g timololt tartalmazó szemgél.

A timolol egy nem-szelektív β_1 - és β_2 -adrenerg receptor blokkoló szer. Az ocularis hypertensio leggyakrabban az elülső csarnokból a csarnokvíz elvezetésének károsodása miatt jelentkezik. Az intraocularis nyomás (IOP) ebből következő megemelkedését tekintik a glaucoma – egy vakságot okozó opticus neuropathia – kialakulásának és progressziójának legfontosabb kockázati tényezőjének (Johnson és mtsai., 2010).

A glaucoma nyitott zugú, zárt zugú vagy veleszületett típusba sorolható be, és mindegyik típus primer és szekunder típusokra osztható aszerint, hogy azonosítható-e a glaucoma mögöttes oka vagy sem. A hatásmechanizmus, amelyen keresztül a timolol csökkenti az IOP-t, a csarnokvíz képződésének csökkenésével függ össze, de a pontos mechanizmust nem határozták meg egyértelműen. Úgy vélik azonban, hogy hatását az endogén β -adrenerg stimuláció által fokozott cAMP-szintézis gátlása révén fejti ki. Helyi szemészeti alkalmazást követően a timolol szisztémás adrenerg β -blokkot okoz a ciliaris epitheliumban, gátolva a cAMP szintézisét, ami csökkenti a csarnokvíz termelődését, és ennek következményeképp az IOP-t (Nieminen és mtsai., 2007; Kiland és mtsai., 2016; Sah és mtsai., 2017).

A szemészeti timolol helyi alkalmazása, különösen a vizes gyógyszerforma esetében, szisztémás adrenerg-blokkoláshoz vezethet, amely mögött a timolol a szemből a kötőhártya epitheliumán, a könnycsatornákon, az ornyálkahártyán és a gyomor-bél traktuson át történő felszívódása áll, ami szív- és érrendszeri, valamint légzőszervi mellékhatásokhoz vezethet (Nieminen és mtsai., 2007; Volotinen és mtsai., 2011). A szemészeti timolol gélkészítményeket a vizes készítmények alternatívájaként fejlesztették ki azzal a céllal, hogy a szükséges terápiás hatás fenntartása mellett csökkentsék a szisztémás felszívódást és az ebből következő mellékhatásokat (Nieminen és mtsai., 2007).

Ajánlott javallatok

A Gelisia és kapcsolódó nevek esetén az alábbi javallatokat javasolták:

A megnövekedett szembelnyomás csökkentése az alábbi betegségekben szenvedő betegeknél:

- *ocularis hypertensio,*
- *krónikus nyílt zugú glaucoma.*

A javallat teljes mértékben összhangban van a Geltim referenciakészítmény javallatával.

Szabályozási háttér

A *Helyileg alkalmazott készítmények minőségére és egyenértékűségére vonatkozó iránymutatás-tervezet* (CHMP/QWP/708282/2018) olyan forgatókönyveket ír le, amelyekben a helyileg alkalmazott készítmények esetén az egyenértékűségi vizsgálat alátámaszthatja az összehasonlító gyógyszerekkel való terápiás egyenértékűsége vonatkozó állítást a terápiás egyenértékűségi klinikai vizsgálatok helyett. A minőség tekintetében az egyenértékűség adott esetben az összehasonlító gyógyszerrel való összehasonlító adatok alapján állapítható meg a gyógyszerforma, a minőségi és mennyiségi összetétel, a mikroszerkezet/fizikai tulajdonságok és a készítmény teljesítménye (pl. oldódás, *in vitro* felszabadulási vizsgálat és az alkalmazás módja) tekintetében. Ezen iránymutatás alkalmazásában ezt „kiterjesztett gyógyszerészeti egyenértékűség”-nek nevezik.

A javasolt készítmény eredetileg a referenciakészítményhez (kezdeti készítmény) hasonló segédanyagokat tartalmazott. A decentralizált eljárás értékelési szakaszában a kérelmező átalakította a készterméket (kereskedelmi készítmény). Az összetétel ezen megváltoztatása után az 1 mg/g szemgél kvalitatív összetétele megegyezik a referenciakészítmény, a Geltim LP 1 mg/g szemgél összetételével.

A hibrid kérelem alátámasztása érdekében a kérelmező adatokat nyújtott be a kiterjesztett gyógyszerészeti egyenértékűség alátámasztására, amelyek a megjelenésre, a színre, az opálosságra, a részecskeméretre, a timolol azonosítására, a timolol meghatározására, a pH-ra, az ozmolalitásra, a viszkozitásra és a kapcsolódó anyagokra vonatkozó összehasonlító adatokból állnak a referenciakészítmény három gyártási tételében és a vizsgálati készítmény négy gyártási tételében, amelyek közül három a kezdő gyógyszerformával, egy pedig a kereskedelmi forgalmazásra javasolt végső gyógyszerformával készült.

Úgy ítélték meg, hogy a kiterjesztett gyógyszerészeti egyenértékűség elfogadásának kritériumai az iránymutatással összhangban teljesülnek. Ezért nem nyújtottak be klinikai egyenértékűségi vizsgálatot.

A kérelmező azt állította, hogy nem volt lehetőség statisztikai elemzésre a megjelenés, a szín, az opálosság, a részecskeméret és az azonosítás paraméterei tekintetében, mivel az eredmények nem számszerűek, hanem csak az elfogadási kritériumnak való megfelelés szerint kerültek feltüntetésre, amely állítást elfogadták. Továbbá a kapcsolódó anyagok esetében az eredmények értéke olyan alacsony, hogy statisztikai elemzés nem lehetséges; ugyanakkor megfigyelték, hogy a szennyeződési profilok hasonlóak.

Az ozmolalitás, a sűrűség és a felületi feszültség tekintetében igazolták az összehasonlíthatóságot. Azonban a referencia-tagállam Hollandiával szemben ezt az érintett tagállam Spanyolország nem tartotta lehetségesnek a viszkozitás paraméter esetében, mivel nagyon heterogén adatokat nyújtottak be, megfelelő mintavételi stratégia nélkül.

Összességében az érintett tagállam Spanyolország úgy vélte, hogy a viszkozitás, a legkritikusabb minőségi jellemző összehasonlíthatósága nem kellően bizonyított, nevezetesen: a viszkozitás paraméter *in vitro* egyenértékűségét nem igazolták megfelelő statisztikai módszertan segítségével, a *Vitaanyag a minőségi jellemzők összehasonlító értékeléséhez használt statisztikai módszertanról a gyógyszerfejlesztésben* című dokumentummal összhangban. Nem állt rendelkezésre egy, „a minőségi jellemzők adatainak összehasonlítására vonatkozó protokoll”, amelyben meghatározták volna a mintavételi stratégiát, ami aggályokat vetett fel a felhasznált gyártási tételek reprezentativitásával kapcsolatban; nem megfelelő mintákat elemeztek a viszkozitás értékelése céljából az eltarthatósági idő alatt. Továbbá a viszkozitás klinikai irrelevanciájára vonatkozó indokolás nem volt elfogadható.

Emellett a kérelem alátámasztására a kérelmező *in vitro* gyógyszerfelszabadulási vizsgálatot (IVRT) végzett. A tesztet a fent említett iránymutatás elvei szerint végezték el, azonban megállapították, hogy a módszerről benyújtott információk nem voltak elégségesek a kísérleti körülmények, a minta mennyisége és az elnyelési feltételek elérése tekintetében. Ezenfelül az IVRT validálását nem vitatták meg a közbenső pontosság, a robusztusság és a diszkriminatív erő tekintetében.

A kérelmező azzal indokolta, hogy nem végzett vizsgálatokat a közbenső pontosságra és robusztusságra vonatkozóan, mivel ezt a vizsgálatot nem rutin minőségellenőrző vizsgálatnak szánták, és csak egyszer végezték el. Mivel a diszkriminatív erőt nem igazolták, az IVRT vizsgálat

eredményeit csak kiegészítő jellegűnek lehetett tekinteni. Az eredmények ettől függetlenül megerősítették, hogy az IVRT esetében nem figyeltek meg szignifikáns különbséget a teszt- és a referenciakészítmény között.

A CHMP tudományos értékelésének átfogó összegzése

A CHMP beterjesztési eljárásában három fő kérdés merült fel a következőkre vonatkozóan: 1) az *in vitro* egyenértékűséget a kérelmezett készítmény és a referenciakészítmény között a viszkozitási paraméter tekintetében nem igazolták a *Vitaanyag a minőségi jellemzők összehasonlító értékeléséhez használt statisztikai módszertanról a gyógyszerfejlesztésben* c. dokumentum alapján megfelelő statisztikai módszertan segítségével; 2) a viszkozitási paraméter értékelésére használt gyártási tételek reprezentativitásával kapcsolatban felmerült aggály; 3) a viszkozitás klinikai irrelevanciájának nem elfogadható *post hoc* indoklása.

Az első és a második pontot illetően a viszkozításra vonatkozó további statisztikai összehasonlítást végeztek a vizsgálati készítmény dinamikus viszkozitására vonatkozóan rendelkezésre álló stabilitási adatok, valamint a teszt- és referenciakészítmények a biológiai vizsgálatok végzése alóli mentesség alátámasztására benyújtott viszkozitási adatai egyesítésével annak érdekében, hogy növeljék a mintaméretet, és hasonló korú gyártási tételekből vegyenek mintát.

Figyelembe véve a rendelkezésre álló adatokat és az elvégzett további számításokat, a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a vizsgálati és a referenciakészítmény viszkozitásának hasonlóságát az összes rendelkezésre álló tétel figyelembevételével állapították meg. Ezért összességében igazoltnak tekintették a kiterjesztett gyógyszerészeti egyenértékűséget.

A harmadik pontot illetően a CHMP azt is elismeri, hogy a viszkozitás nem feltétlenül a timolol felszabadulását korlátozó tényező, és a szakirodalomból ismert (Zhu és mtsai., 2008), hogy a késztermék viszkozitása minimális hatással van a timolol *in vivo* felszívódására. Mindazonáltal, mivel a viszkozitást releváns minőségi jellemzőnek tekintik, várható a hasonlóság igazolása.

Összefoglalva a CHMP úgy véli, hogy a kiterjesztett gyógyszer egyenértékűséget igazolták, a viszkozitás összehasonlítását is beleértve, és ez alapján megállapították a Gelisia és kapcsolódó nevek terápiás egyenértékűségét a referencia-gyógyszerrel. Ezért a CHMP a Gelisia és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilját kedvezőnek tekinti.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése szerinti beterjesztést.
- A bizottság megvizsgálta a potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatra vonatkozó kifogásokkal kapcsolatban rendelkezésre álló adatok összességét az egyenértékűség igazolása tekintetében, különösen a viszkozitás minőségi paraméterre vonatkozóan.
- A bizottság úgy vélte, hogy a rendelkezésre álló adatok a kiterjesztett gyógyszerészeti egyenértékűség kimutatása alapján igazolták a Gelisia és kapcsolódó nevek terápiás egyenértékűségét a referencia-gyógyszerrel.

Ennek következtében a bizottság a Gelisia és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilját kedvezőnek tekinti, ezért javasolja a CHMP véleményének I. mellékletében említett gyógyszerek forgalombahozatali engedélyének/engedélyeinek megadását. A kísérőiratok nem változnak a CHMP

véleményének III. mellékletében említett, a koordinációs csoport eljárása során kialakított végleges verzióhoz képest.