

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Informazioni sul prodotto

Gelisia e denominazioni associate è un gel oftalmico contenente timololo 1 mg/g.

Il timololo è un agente bloccante non selettivo dei recettori adrenergici di tipo β_1 e β_2 . L'ipertensione oculare si verifica più spesso in conseguenza di un'alterazione del drenaggio dell'umore acqueo dalla camera anteriore. Il conseguente aumento della pressione intraoculare (IOP) è considerato il fattore di rischio più importante per lo sviluppo e la progressione del glaucoma, una neuropatia ottica che causa cecità (Johnson et al., 2010).

Il glaucoma può essere classificato come ad angolo aperto, ad angolo chiuso o congenito, e ciascun tipo è suddiviso in tipo primario e secondario a seconda che possa essere identificata o meno la causa sottostante. Il meccanismo d'azione mediante il quale il timololo riduce la IOP è correlato alla riduzione della formazione di umore acqueo, ma il meccanismo preciso non è chiaramente definito. Tuttavia, si ritiene che la sua azione sia mediata dall'inibizione della sintesi aumentata di cAMP causata da stimolazione β -adrenergica endogena. A seguito della somministrazione oftalmica topica, il timololo provoca un blocco β -adrenergico sistemico nell'epitelio ciliare inibendo la sintesi di cAMP, con conseguente riduzione della produzione di umore acqueo e, quindi, diminuzione della IOP (Nieminen et al., 2007; Kiland et al., 2016; Sah et al., 2017).

La somministrazione topica di timololo oftalmico, soprattutto in formulazione acquosa, può portare a un blocco β -adrenergico sistemico causato dall'assorbimento di timololo dall'occhio attraverso l'epitelio congiuntivale, i canali lacrimali, la mucosa nasale e il tratto gastrointestinale nella circolazione sistemica, che può portare a effetti avversi cardiovascolari e respiratori (Nieminen et al., 2007; Volotinen et al., 2011). Le formulazioni in gel di timololo oftalmico sono state sviluppate in alternativa a quelle acquose con l'obiettivo di ridurre l'assorbimento sistemico e i conseguenti effetti avversi, mantenendo nel contempo l'attività terapeutica richiesta (Nieminen et al., 2007).

Indicazioni proposte

Si propone l'indicazione di Gelisia e denominazioni associate per:

riduzione della pressione intraoculare elevata in pazienti affetti da:

- *ipertensione oculare;*
- *glaucoma cronico ad angolo aperto.*

L'indicazione è pienamente conforme al prodotto di riferimento Geltim.

Contesto normativo

La *Draft Guideline on quality and equivalence of topical products* (Versione preliminare delle linee guida sulla qualità e sull'equivalenza dei prodotti per uso topico, CHMP/QWP/708282/2018) descrive gli scenari in cui i test di equivalenza dei prodotti per uso topico possono corroborare una dichiarazione di equivalenza terapeutica con i medicinali di confronto *al posto* delle sperimentazioni cliniche di equivalenza terapeutica. L'equivalenza in termini di qualità può, se opportuno, essere stabilita utilizzando dati comparativi con il medicinale di confronto per quanto riguarda la forma farmaceutica, la composizione qualitativa e quantitativa, le proprietà microstrutturali/fisiche e le prestazioni del prodotto (ad es. dissoluzione, test di rilascio *in vitro* e metodo di somministrazione). Ai fini delle presenti linee guida, si parla di "equivalenza farmaceutica estesa".

Il prodotto proposto conteneva inizialmente eccipienti simili al medicinale di riferimento (formulazione iniziale). Durante la fase di valutazione della procedura decentrata di autorizzazione, il richiedente ha riformulato il prodotto finito (formulazione commerciale). Dopo questa riformulazione, la composizione qualitativa di Gelisia 1 mg/g gel oculare è la stessa del prodotto di riferimento Geltim LP 1 mg/g gel oculare.

A sostegno della domanda ibrida, il richiedente ha presentato dati a sostegno dell'equivalenza farmaceutica estesa costituiti da dati comparativi per aspetto, colore, opalescenza, dimensione delle particelle, identificazione del timololo, test del timololo, pH, osmolalità, viscosità e sostanze correlate in tre lotti del prodotto di riferimento e in quattro lotti del prodotto in esame, di cui tre realizzati secondo la formulazione iniziale e uno secondo la formulazione finale proposta per la commercializzazione.

I criteri di accettazione dell'equivalenza farmaceutica estesa sono stati considerati soddisfatti secondo le linee guida. Pertanto, non è stato previsto alcuno studio di equivalenza clinica.

Il richiedente ha affermato che non era possibile eseguire l'analisi statistica per i parametri di aspetto, colore, opalescenza, dimensione delle particelle e identificazione, in quanto i risultati non sono numerici ma soltanto dichiarati conformi al criterio di accettazione, e tale affermazione è stata accettata. Inoltre, per le sostanze correlate, i risultati sono tutti talmente bassi da rendere impossibile un'analisi statistica; tuttavia, si osserva che i profili delle impurezze sono comparabili.

La comparabilità è stata dimostrata per osmolalità, densità e tensione superficiale. Tuttavia, a differenza dello Stato membro di riferimento (RMS) Paesi Bassi, ciò non è stato ritenuto possibile dallo Stato membro interessato Spagna per il parametro della viscosità, in quanto sono stati forniti dati molto eterogenei senza una strategia di campionamento adeguata.

Nel complesso, lo Stato membro interessato Spagna ha ritenuto non sufficientemente dimostrata la comparabilità della viscosità, l'attributo qualitativo più importante, vale a dire: l'equivalenza *in vitro* per il parametro della viscosità non era stata dimostrata con una metodologia statistica adeguata in linea con il *Reflection paper on the statistical methodology for the comparative assessment of quality attributes in drug development* (Documento di riflessione sulla metodologia statistica per la valutazione comparativa degli attributi di qualità nello sviluppo del farmaco). Non sussisteva nessun "protocollo di confronto dei dati sugli attributi di qualità" contenente la definizione della strategia di campionamento, fatto che ha sollevato dubbi sulla rappresentatività dei lotti utilizzati; sono stati analizzati campioni inadeguati a valutare la viscosità durante il periodo di validità. Inoltre, non è stato possibile accettare le giustificazioni relative all'irrelevanza clinica della viscosità.

Ancora, a sostegno della domanda, il richiedente ha effettuato un test di rilascio del farmaco *in vitro* (IVRT). Il test è stato eseguito secondo i principi delle suddette linee guida, ma è stato osservato che le informazioni fornite sul metodo non erano sufficienti in relazione alle condizioni sperimentali, alla quantità di campione e al raggiungimento delle condizioni di sink. Inoltre, la validazione dell'IVRT non è stata discussa in relazione alla precisione intermedia, alla robustezza e al potere discriminante.

Il richiedente ha giustificato la mancata esecuzione di studi di precisione intermedia e robustezza in quanto questo test non è destinato ad analisi QC di routine ed è stato eseguito una sola volta. Poiché il potere discriminante non è stato dimostrato, i risultati dello studio IVRT possono essere considerati solo di supporto. Nondimeno, i risultati hanno confermato che nell'IVRT non è stata osservata alcuna differenza significativa tra il prodotto in esame e quello di riferimento.

Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP

Nella procedura di deferimento del CHMP sono state sollevate tre questioni principali, e specificamente: 1) l'equivalenza *in vitro* tra il prodotto oggetto della domanda e il prodotto di riferimento per il parametro della viscosità non è stata dimostrata con una metodologia statistica adeguata in riferimento al *Reflection paper on the statistical methodology for the comparative assessment of quality attributes in drug development* (Documento di riflessione sulla metodologia statistica per la valutazione comparativa degli attributi di qualità nello sviluppo del farmaco); 2) il dubbio sulla rappresentatività dei lotti utilizzati per valutare il parametro della viscosità; 3) l'inaccettabilità delle giustificazioni *post hoc* dell'irrelevanza clinica della viscosità.

Per quanto riguarda il primo e il secondo punto, è stato condotto un ulteriore confronto statistico della viscosità combinando i dati di stabilità disponibili sulla viscosità dinamica del prodotto in esame con i dati relativi alla viscosità del prodotto in esame e di quello di riferimento presentati per la giustificazione dell'esenzione dagli studi di bioequivalenza, al fine di aumentare le dimensioni del campione e ottenere campioni da lotti di età simile.

Considerando i dati disponibili e i calcoli aggiuntivi effettuati, il CHMP ha concluso che la somiglianza in termini di viscosità del prodotto in esame e di quello di riferimento è stata stabilita considerando l'intero numero di lotti disponibili. Pertanto, nel complesso, l'equivalenza farmaceutica estesa è stata considerata dimostrata.

Per quanto riguarda il terzo punto, il CHMP riconosce altresì che la viscosità potrebbe non essere il fattore che limita il rilascio del timololo, ed è noto dalla letteratura (Zhu et al., 2008) che la viscosità del prodotto finito ha un impatto minimo sull'assorbimento di timololo *in vivo*. Tuttavia, poiché la viscosità è considerata un attributo qualitativo rilevante, ci si attenderebbe una dimostrazione di somiglianza.

In conclusione, il CHMP ritiene che sia stata dimostrata l'equivalenza farmaceutica estesa, compreso in termini di viscosità, e che, a sua volta, sia stabilita l'equivalenza terapeutica di Gelisia e denominazioni associate al medicinale di riferimento. Pertanto, il CHMP ritiene favorevole il rapporto rischi/benefici di Gelisia e denominazioni associate.

Motivi del parere del CHMP

Considerato che

- il comitato ha preso in esame il rinvio ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE;
- il comitato ha esaminato la totalità dei dati disponibili in relazione alle obiezioni sollevate come potenziale rischio grave per la salute pubblica rispetto alla dimostrazione di equivalenza, e in particolare al parametro di qualità della viscosità;
- il comitato ha ritenuto che i dati disponibili stabilissero l'equivalenza terapeutica di Gelisia e denominazioni associate al medicinale di riferimento sulla base di una dimostrazione di equivalenza farmaceutica estesa.

Di conseguenza, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici di Gelisia e denominazioni associate sia favorevole e raccomanda pertanto il rilascio dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali di cui all'allegato I del parere del CHMP. Le

informazioni sul prodotto restano quelle della versione finale ottenuta durante la procedura del gruppo di coordinamento di cui all'allegato III del parere del CHMP.