

II priedas
Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Apie preparatą

Gelisia ir susijusių pavadinimų preparatai yra akių gelis, kurio sudėtyje yra 1 mg/g timololio.

Timololis yra beta 1 ir beta 2 neselektyvus adrenerginių receptorių blokatorius. Akių hipertenzija dažniausiai pasireiškia dėl sutrikusio vandeningos terpės nutekėjimo iš akies priekinės kameros. Dėl šios priežasties didėjantis akispūdis laikomas svarbiausiu glaukomos (aklumą sukeliančios optinės neuropatijos) išsivystymo ir progresavimo rizikos veiksniu (Johnson et al., 2010).

Glaukoma gali būti skirstoma į atvirojo kampo, uždarojo kampo arba įgimtą. Kiekvienas tipas dar skirstomas į pirminį ir antrinį pagal tai, ar galima nustatyti pagrindinę glaukomos priežastį, ar ne. Timololio veikimo mechanizmas, dėl kurio mažėja akispūdis, yra susijęs su vandeningos terpės formavimosi mažėjimu, tačiau tikslus mechanizmas nėra aiškiai apibrėžtas. Vis dėlto manoma, jog jo poveikį lemia tai, kad slopinama dėl endogeninės beta adrenerginių receptorių stimuliacijos padidėjusi cAMP sintezė. Vartojamas vietiškai į akis, timololis sukelia sisteminį beta adrenerginių receptorių blokavimą krumplyno epitelyje ir slopina cAMP sintezę, o dėl to mažėja vandeningos terpės gamyba, taigi ir akispūdis (Nieminen et al., 2007; Kiland et al., 2016; Sah et al., 2017).

Vietiška į akis vartojamas timololis, ypač vandeningos formos, gali sukelti sisteminį beta adrenerginių receptorių blokavimą, kurį lemia timololio absorbcija iš akies per junginės epitelį, ašarų kanalus, nosies gleivinę ir virškinimo traktą į sisteminę apykaitą, o dėl to gali kilti nepageidaujamas poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai ir kvėpavimo sistemai (Nieminen et al., 2007; Volotinen et al., 2011). Į akis vartojamo timololio gelinės farmacinės formos buvo sukurta kaip vandeningos formos alternatyva, siekiant sumažinti sisteminę absorbciją ir dėl to atsirandantį neigiamą poveikį, bet kartu išlaikyti reikiamą terapinį aktyvumą (Nieminen et al., 2007).

Siūlomos indikacijos

Siūloma, kad būtų nurodoma tokia Gelisia ir susijusių pavadinimų preparatų indikacija:

Padidėjusio akispūdžio mažinimas pacientams, kuriems nustatyta:

- *akių hipertenzija,*
- *lėtinė atviro kampo glaukoma.*

Ši indikacija visiškai atitinka referencinio preparato Geltim indikaciją.

Teisinis kontekstas

Gairių dėl vietiškai vartojamų preparatų kokybės ir lygiavertiškumo projekte

(CHMP/QWP/708282/2018) aprašomi scenarijai, kai teiginį dėl terapinio lygiavertiškumo palyginamiesiems vaistiniams preparatams galima pagrįsti vietiškai vartojamų preparatų lygiavertiškumo tyrimais vietoj terapinio lygiavertiškumo klinikinių tyrimų. Atitinkamais atvejais lygiavertiškumą kokybės atžvilgiu galima nustatyti naudojant pagal lyginimo su palyginamuoju vaistiniu preparatu lyginamuosius rodiklius, susijusius su farmacine forma, kokybine ir kiekybine sudėtimi, mikrostruktūra ir (arba) fizinėmis savybėmis ir preparato veikimu (pvz., tirpimas, *in vitro* atpalaidavimo tyrimas ir vartojimo metodas). Šiose gairėse tai vadinama išplėstiniu farmaciniu lygiavertiškumu.

Siūlomo preparato sudėtyje iš pradžių buvo panašių pagalbinių medžiagų kaip ir referencinio vaistinio preparato (pirminė sudėtis). Decentralizuotos procedūros vertinimo etape pareiškėjas pakeitė galutinio produkto sudėtį (komercinė sudėtis). Po šio sudėties pakeitimo kokybinė Gelisia 1 mg/g akių gelio sudėtis yra tokia pati kaip referencinio preparato Geltim LP 1 mg/g akių gelio.

Siekdamas pagrįsti paraišką dėl hibridinio vaistinio preparato, pareiškėjas pateikė duomenis, kad pagrįstų išplėstinį farmacinį lygiavertiškumą, t. y. palyginamuosius duomenis apie išvaizdą, spalvą, opalescenciją, dalelių dydį, timololio identifikavimą, timololio analizę, pH, osmoliariškumą, klampumą ir susijusias medžiagas trijose referencinio preparato serijose ir keturiose tiriamojo preparato serijose, kurių trys buvo pirminės sudėties, viena – galutinės sudėties, kurią siūloma komercializuoti.

Nuspręsta, kad išplėstinio farmacinio lygiavertiškumo pripažinimo kriterijai pagal gaires yra tenkinami. Todėl nebuvo pateiktas nė vienas klinikinio lygiavertiškumo tyrimas.

Pareiškėjo teigimu, nebuvo įmanoma atlikti išvaizdos, spalvos, opalescencijos, dalelių dydžio ir identifikavimo parametrų statistinės analizės, nes rezultatai nėra skaitiniai, o tik nurodyti kaip atitinkantys patvirtintą priimtumo kriterijų. Be to, visų susijusių medžiagų rezultatai yra tokie maži, kad statistinės analizės atlikti neįmanoma. Šiaip ar taip, pastebėta, kad priemaišų charakteristikos yra panašios.

Nustatyta, kad osmoliariškumas, tankis ir paviršiaus įtempis yra panašūs. Vis dėlto, priešingai nei referencinė valstybė narė Nyderlandai, susijusi valstybė narė Ispanija laikėsi nuomonės, kad dėl klampumo parametro to konstatuoti neįmanoma, nes, nesant tinkamos imties sudarymo strategijos, buvo pateikti labai heterogeniški duomenys.

Apskritai susijusi valstybė narė Ispanija laikėsi nuomonės, kad klampumo, svarbiausio kokybės požymio, palyginamumas nepakankamai įrodytas, t. y. kad klampumo parametro *in vitro* lygiavertiškumas nebuvo įrodytas taikant tinkamą statistinę metodiką, atitinkančią *Diskusijoms skirtą dokumentą dėl kokybės požymių lyginamojo vertinimo kuriant vaistus statistinės metodikos*. Nebuvo jokio „kokybės požymių duomenų palyginimo protokolo“, kuriame būtų nustatyta mėginių ėmimo strategija, o tai sukėlė abejonių dėl naudotų serijų reprezentatyvumo; siekiant įvertinti klampumą tinkamumo vartoti laikotarpiu buvo analizuojami netinkami mėginiai. Be to, nebuvo galima pritarti klinikiniam klampumo netinkamumo pagrindimui.

Taip pat, siekdamas pagrįsti šią paraišką, pareiškėjas atliko *in vitro* veikliosios medžiagos atpalaidavimo tyrimą (IVRT). Tyrimas buvo atliekamas vadovaujantis pirmiau minėtose gairėse nustatytais principais, tačiau pažymėta, kad nepakako pateiktos informacijos apie metodą, susijusios su eksperimentinėmis sąlygomis, mėginio kiekiu ir neribojamo tirpumo sąlygos pasiekimu. Be to, IVRT validavimas neaprašytas atsižvelgiant į tarpinį tikslumą, patikimumą ir diskriminacinę galią.

Tarpinių tikslumo ir patikimumo tyrimų neatlikimą pareiškėjas grindė tuo, kad šis tyrimas nėra skirtas įprastiniams kokybės kontrolės tyrimams ir buvo atliekamas tik vieną kartą. Kadangi diskriminacinė galia nebuvo įrodyta, IVRT rezultatus galima laikyti tik pagalbiniais. Vis dėlto rezultatai patvirtino, kad reikšmingo skirtumo tarp tiriamojo ir referencinio preparatų atliekant IVRT nenustatyta.

CHMP atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

CHMP kreipimosi procedūros metu buvo iškeltos trys pagrindinės problemos: 1) norimo registruoti ir referencinio preparatų *in vitro* lygiavertiškumas pagal klampumo parametą nebuvo įrodytas taikant tinkamą statistinę metodiką, kuri atitiktų *Diskusijoms skirtą dokumentą dėl kokybės požymių lyginamojo vertinimo kuriant vaistus statistinės metodikos*; 2) problema dėl serijų, naudotų siekiant įvertinti klampumo parametą, reprezentatyvumo; 3) *post hoc* pagrindimo, kad klampumas klinikinio požiūriu yra nesvarbus, nepriimtumas.

Kalbant apie pirmą ir antrą punktus, buvo atliktas papildomas statistinis klampumo palyginimas, turimus stabilumo duomenis apie tiriamojo preparato dinaminį klampumą derinant su duomenimis apie tiriamojo ir referencinio preparatų klampumo duomenimis, kurie buvo pateikti siekiant pagrįsti atleidimą nuo įpareigojimo pateikti biologinio ekvivalentiškumo tyrimo duomenis. Šio papildomo palyginimo tikslas buvo padidinti imties dydį ir surinkti panašaus amžiaus serijų mėginius.

Įvertinęs turimus duomenis ir atliktus papildomus skaičiavimus, CHMP priėjo prie išvados, kad, atsižvelgiant į visų serijų skaičių, tiriamojo ir referencinio preparatų klampumas buvo panašus. Todėl apskritai prieita prie nuomonės, kad išplėstinis farmacinis lygiavertiškumas buvo įrodytas.

Kalbant apie trečią punktą, CHMP pripažįsta, jog klampumas gali nebūti timololio atpalaidavimą ribojantis veiksnys, ir iš literatūros (Zhu et al., 2008) žinoma, kad galutinio preparato klampumas turi minimalų poveikį timololio *in vivo* absorbcijai. Vis dėlto, kadangi klampumas laikomas svarbiu kokybės kriterijumi, būtų galima tikėtis panašumo įrodymo.

Taigi, CHMP laikosi nuomonės, kad išplėstinis farmacinis lygiavertiškumas, įskaitant *vis-à-vis* klampumą, yra įrodytas ir savo ruožtu nustatytas Gelisia ir susijusių pavadinimų preparatų terapinis lygiavertiškumas referenciniam vaistiniam preparatui. Todėl CHMP laikosi nuomonės, kad Gelisia ir susijusių pavadinimų preparatų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- komitetas apsvarstė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalį;
- komitetas apsvarstė visus turimus duomenis, susijusius su prieštaravimą sukėlusiais klausimais, kurie buvo iškelti kaip galimas rimtas pavojus visuomenės sveikatai, apie lygiavertiškumą, ypač apie kokybės parametą klampumą;
- komitetas laikosi nuomonės, kad turimi duomenys patvirtina Gelisia ir susijusių pavadinimų preparatų terapinį lygiavertiškumą referenciniam vaistiniam preparatui, remiantis išplėstinio farmacinio lygiavertiškumo įrodymais,

dėl šių priežasčių komitetas mano, kad Gelisia ir susijusių pavadinimų preparatų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, todėl rekomenduoja suteikti CHMP nuomonės I priede nurodytų vaistinių preparatų registracijos pažymėjimą (-us). Preparato informaciniai dokumentai paliekami tokie, kokie buvo patvirtinti Koordinavimo grupės procedūros metu kaip galutinė versija, kaip nurodyta CHMP nuomonės III priede.