

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Par zālēm

Gelisia un sinonīmisko nosaukumu zāles ir acu gēls, kas satur 1 mg/g timolola.

Timolols ir β -1 un β -2 neselektīvs adrenergisko receptoru blokators. Okulārā hipertensija visbiežāk rodas kā traucēta acs iekšējā šķidruma drenāža no priekšējās kameras. Par nozīmīgāko glaukomas, kas ir aklumu izraisoša optiska neiropātija, attīstības un progresēšanas riska faktoru tiek uzskatīta izrietošā intraokulārā spiediena (IOS) paaugstināšanās (*Johnson et al.*, 2010).

Glaukomu var klasificēt kā atvērta kakta, slēgta kakta vai iedzimtu, katram veidam apakšiedalot primāros un sekundāros veidus, kad glaukomas pamatcēloni var vai nevar noteikt. Darbības mehānisms, ar kādu timolols pazemina IOS, ir saistīts ar intraokulārā šķidruma veidošanās samazināšanos, bet precīzs mehānisms nav skaidri definēts. Tomēr tiek uzskatīts, ka zāļu iedarbību mediē palielināta cikliskā adenozinmonofosfāta (cAMF) sintēze, ko izraisa endogēna β -adrenergiskā stimulācija. Pēc lokālas oftalmoloģiskas ievadīšanas timolols izraisa sistēmisku adrenergisku β -blokādi ciliārā epitēlijā, inhibējot cAMF sintēzi, kā rezultātā samazinās intraokulārā šķidruma veidošanās un līdz ar to samazinās IOS (*Nieminen et al.*, 2007; *Kiland et al.*, 2016; *Sah et al.*, 2017).

Lokāla oftalmoloģiska timolola, īpaši ūdens preparāta, ievadīšana var izraisīt sistēmisku adrenergisko β -bloķēšanu, ko izraisa timolola uzsūkšanās no acs caur konjunktīvas epitēliju, asaru kanāliem, deguna gļotādu un kuņģa un zarnu traktu sistēmiskajā asinsritē, kas var izraisīt nelabvēlīgas kardiovaskulāras un elpceļu blakusparādības (*Nieminen et al.*, 2007; *Volotinen et al.*, 2011). Oftalmoloģiska timolola gēla preparāti ir izstrādāti kā alternatīva ūdeni saturošiem preparātiem ar mērķi samazināt to sistēmisku absorbciju un izrietošās nevēlamās blakusparādības, vienlaikus saglabājot nepieciešamo terapeitisko aktivitāti (*Nieminen et al.*, 2007).

Ierosinātās indikācijas

Tiek ierosināts lietot *Gelisia* un sinonīmisko nosaukumu zāles šādos gadījumos:

Paaugstināta intraokulārā spiediena samazināšana pacientiem ar:

- okulāru hipertensiju,
- hronisku atvērta kakta glaukomu.

Indikācija pilnībā atbilst atsauces zālēm *Geltim*.

Reglamentējošā vide

Pamatnostādņu projektā par lokāli lietojamu zāļu kvalitāti un ekvivalenci

(CHMP/QWP/708282/2018) ir aprakstīti scenāriji, kuros ar lokāli lietojamu zāļu ekvivalences testēšanu var pamatot apgalvojumu par terapeitisko ekvivalenci ar salīdzinājuma zālēm, aizstājot klīniskos pētījumus par terapeitisko ekvivalenci. Ekvivalenci attiecībā uz kvalitāti attiecīgā gadījumā var noteikt, izmantojot salīdzinošus datus ar salīdzinājuma zālēm par zāļu formu, kvalitatīvo un kvantitatīvo sastāvu, mikrostruktūru/fizikālajām īpašībām un zāļu veikspēju (piemēram, šķīšanu, *in vitro* izdalīšanās testu un ievadīšanas metodi). Šajās pamatnostādnēs to sauc par "paplašinātu zāļu ekvivalenci".

Sākotnēji ierosinātās zāles saturēja līdzīgas palīgvielas atsauces zālēm (sākotnējai zāļu formai). Decentralizētās procedūras novērtēšanas posmā pieteikuma iesniedzējs mainīja gatavā produkta (komerciālās zāļu formas) sastāvu. Pēc šīs sastāva pārveidošanas *Gelisia* 1 mg/g acu gēla kvalitatīvais sastāvs ir tāds pats kā atsauces zālēm *Geltim LP* 1 mg/g acu gēlam.

Lai pamatotu hibrīdo pieteikumu, pieteikuma iesniedzējs iesniedza datus, lai pamatotu paplašināto farmaceitisko ekvivalenci, kas sastāv no salīdzinošiem datiem par izskatu, krāsu, opalescenci, daļiņu izmēru, timolola identifikāciju, timolola devu, pH, osmolalitāti, viskozitāti un saistītām vielām trīs atsaucēs zāļu partijās un četrās testa zāļu partijās, no kurām trīs izgatavotas ar sākotnējo sastāvu un viena ar galīgo sastāvu, kā ierosināts laišanai tirgū.

Atbilstoši vadlīnijām tika uzskatīts, ka paplašinātie zāļu ekvivalences pieņemšanas kritēriji ir izpildīti. Tāpēc netika veikts neviens klīniskās ekvivalences pētījums.

Pieteikuma iesniedzējs apgalvoja, ka nav iespējama statistiskā analīze attiecībā uz parametru izskatu, krāsu, opalescenci, daļiņu izmēru un identifikāciju, jo rezultāti nav skaitliski, bet tikai apliecina atbilstību akceptētajam pieņemšanas kritērijam. Arī saistīto vielu gadījumā visi rezultāti ir tik zemi, ka nav iespējams veikt statistisku analīzi, tomēr ir novērots, ka piemaisījumu profili ir salīdzināmi.

Osmolalitātes, blīvuma un virsmas spraiguma salīdzināmība tika pierādīta. Tomēr pretēji *RMS NL* viedoklim *CMS ES* neuzskatīja, ka pēc tā var noteikt viskozitātes parametru, jo tika iesniegti ļoti neviendabīgi dati bez atbilstošas paraugu ņemšanas stratēģijas.

Kopumā *CMS ES* uzskatīja, ka viskozitāte, kas ir kritiskākais kvalitātes raksturlielums, nav pietiekami pierādīta, proti, *in vitro* ekvivalence viskozitātes parametram nav pierādīta ar atbilstošu statistikas metodiku saskaņā ar *Pārdomu dokumentu par statistikas metodiku kvalitātes raksturlielumu salīdzinošai novērtēšanai zāļu izstrādē*. Nebija "kvalitātes raksturlielumu datu salīdzināšanas protokola", kurā būtu definēta paraugu ņemšanas stratēģija, kas radīja bažas par izmantoto sēriju reprezentativitāti. Viskozitātes novērtēšanai uzglabāšanas laikā tika analizēti neatbilstoši paraugi. Turklāt nebija iespējams vienoties par viskozitātes klīniskās nenozīmības pamatojumiem.

Turklāt, lai pamatotu šo pieteikumu, pieteikuma iesniedzējs veica *in-vitro* zāļu izdalīšanās testu (*IVRT*). Tests tika veikts saskaņā ar iepriekšminēto vadlīniju principiem. Tomēr tika konstatēts, ka par metodi sniegtā informācija nav pietiekama attiecībā uz eksperimentālajiem apstākļiem, parauga daudzumu un pietiekama atšķaidījuma sasniegšanu. Turklāt *IVRT* validācija netika apspriesta attiecībā uz starpposmu precizitāti, stabilitāti un diskriminējošo spēju. Pieteikuma iesniedzējs pamatoja starpposma precizitātes un stabilitātes pētījumu neveikšanu, jo šis tests nav paredzēts standarta kvalitātes kontroles testēšanai un ir veikts tikai vienu reizi. Tā kā netika pierādīta diskriminējošā spēja, *IVRT* pētījuma rezultātus varēja uzskatīt tikai par atbalstošiem. Tomēr rezultāti apstiprināja, ka šajā *IVRT* netika novērotas būtiskas atšķirības starp pārbaudāmajām un atsaucēs zālēm.

CHMP zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

CHMP pārvērtēšanas procedūrā tika izvirzīti trīs galvenie jautājumi, kas attiecās uz 1) *in vitro* ekvivalenci starp zālēm, par kurām iesniegts pieteikums, un atsaucēs zāļu viskozitātes parametru, kas netika pierādīta ar atbilstošu statistikas metodoloģiju attiecībā uz *Pārdomu dokumentu par kvalitātes raksturlielumu salīdzinošo novērtēšanu zāļu izstrādē*; 2) bažām par viskozitātes parametra novērtēšanai izmantoto sēriju reprezentativitāti; 3) *post-hoc* pamatojumu nepieņemamību viskozitātes klīniskai nenozīmībai.

Attiecībā uz pirmo un otro punktu tika veikts viskozitātes statistisks papildu salīdzinājums, apvienojot pieejamos datus par testējamo zāļu dinamisko viskozitāti ar testējamo un atsaucēs zāļu

viskozitātes datiem, kas iesniegti, lai pamatotu atbrīvojumu no klīniskajiem datiem, nolūkā palielināt parauga lielumu un iegūt paraugus no vienāda vecuma sērijām.

Ņemot vērā pieejamos datus un veiktos papildu aprēķinus, CHMP secināja, ka testējamo un atsauces zāļu viskozitātes līdzība tika noteikta, ņemot vērā visu pieejamo sēriju skaitu. Tāpēc kopumā tika uzskatīts, ka paplašinātā zāļu ekvivalence ir pierādīta.

Attiecībā uz trešo punktu CHMP arī atzīst, ka viskozitāte var nebūt faktors, kas ierobežo timolola izdalīšanos, un no literatūras (*Zhu et al.*, 2008) ir zināms, ka gatavo zāļu viskozitātei ir minimāla ietekme uz timolola absorbciju *in vivo*. Tomēr, tā kā viskozitāte tiek uzskatīta par būtisku kvalitātes raksturlielumu, būtu jāpierāda līdzība.

Rezumējot CHMP uzskata, ka ir pierādīta paplašinātā zāļu ekvivalence, tostarp attiecībā uz viskozitāti, un pēc tam ir noteikta *Gelisia* un sinonīmisko nosaukumu zāļu terapeitiskā ekvivalence atsauces zālēm. Tāpēc CHMP uzskata, ka *Gelisia* un sinonīmisko nosaukumu zāļu ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga.

CHMP atzinuma pamatojums

Tā kā:

- Komiteja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu izskatīja pārvērtēšanas pieprasījumu;
- Komiteja izvērtēja visus pieejamos datus saistībā ar paustajiem iebildumiem par potenciāli nopietnu risku sabiedrības veselībai attiecībā uz ekvivalences pierādīšanu, jo īpaši par kvalitātes parametru, t. i., viskozitāti;
- Komiteja uzskatīja, ka pieejamie dati apstiprina *Gelisia* un sinonīmisko nosaukumu zāļu terapeitisko ekvivalenci atsauces zālēm, pamatojoties uz paplašinātās zāļu ekvivalences pierādīšanu,

Tāpēc komiteja uzskata, ka *Gelisia* un sinonīmisko nosaukumu zāļu ieguvuma un riska attiecība ir pozitīva, un tādēļ iesaka izsniegt reģistrācijas apliecību(-as) zālēm, kas minētas CHMP atzinuma I pielikumā. Zāļu informācija paliek tāda pati kā galīgajā versijā, par kuru vienojās Koordinācijas grupas procedūrā, kā minēts CHMP atzinuma III pielikumā.