

Anness II
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Dwar il-prodott

Gelisia u l-ismijiet assoċjati huma ġell tal-ġhajnejn li fih timolol 1 mg/g.

Timolol huwa aġent adrenergiku mhux selettiv li jimblokka r-riċetturi β_1 u β_2 . Pressjoni għolja fl-ġhajn spiss isseħħ bħala riżultat ta' tnixxija indebolita tal-umuri milwiem mill-kompartiment anterjuri. L-akkumulazzjoni konsegwenzjali tal-pressjoni intraokulari (IOP) hija kkunsidrata bħala l-aktar fattur ta' riskju importanti għall-iżvilupp u l-ipprogressar ta' glawkoma, newropatija ottika li twassal għall-ġhama (Johnson et al., 2010).

Il-glawkoma tista' tiġi kklassifikata bħala ta' angolu miftuħ, angolu magħluq jew konġenitali, b'kull tip maqsum f'tipi primarji u sekondarji skont meta l-kawża sottostanti tal-glawkoma tkun tista' tiġi identifikata jew le. Il-mekkaniżmu ta' azzjoni li bih timolol inaqqas l-IOP jirrelata mat-tnaqqis tal-formazzjoni tal-umuri milwiem iżda l-mekkaniżmu preċiż mhuwiex iddefinit b'mod ċar. Madankollu, huwa maħsub li l-azzjoni tiegħu hija medjata mill-inibizzjoni tas-sintezi miżjuda tas-cAMP ikkawżata minn stimolazzjoni β -adrenergika endoġena. Wara l-ġhoti oftalmiku topiku, timolol jikkawża imblukkar sistemiku tal- β -adrenergika fl-epitelju ċiljari, li jinibixxi s-sintezi tas-cAMP, u jwassal għat-tnaqqis fil-produzzjoni tal-umuri milwiem u, konsegwentement, għat-tnaqqis tal-IOP (Nieminen et al., 2007; Kiland et al., 2016; Sah et al., 2017).

L-ġhoti topiku tat-timolol oftalmiku, speċjalment għall-formulazzjoni milwiema, jista' jwassal għal imblukkar sistemiku tal- β -adrenergika kkawżat mill-assorbiment ta' timolol mill-ġhajn minn ġol-epitelju konġuntivali, il-kanali tad-dmugħ, il-mukoża tal-imnieher u l-passaġġ gastrointestinali għal fiċ-ċirkolazzjoni sistemika, li jista' jwassal għal effetti avversi kardjovaskulari u respiratorji (Nieminen et al., 2007; Volotinen et al., 2011). Il-formulazzjonijiet ta' ġell tat-timolol oftalmiku ġew żviluppati bħala alternattiva għall-formulazzjoni milwiema bil-ġhan li jitnaqqas l-assorbiment sistemiku tagħhom u l-effetti avversi konsegwenti filwaqt li tinżamm l-attività terapewtika meħtieġa (Nieminen et al., 2007).

Indikazzjonijiet proposti

Huwa propost li Gelisia u l-ismijiet assoċjati jiġu indikati għal:

Tnaqqis ta' pressjoni intraokulari għolja f'pazjenti bi:

- *pressjoni għolja fl-ġhajn,*
- *glawkoma kronika b'angolu miftuħ.*

L-indikazzjoni hija kompletament konformi mal-prodott ta' referenza Geltim.

Sfond regolatorju

L-Abbozz ta' Linja Gwida dwar il-kwalità u l-ekwivalenza ta' prodotti topiċi (CHMP/QWP/708282/2018) jiddeskrivi xenarji fejn l-ittestjar tal-ekwivalenza ta' prodotti topiċi jista' jappoġġja dikjarazzjoni ta' ekwivalenza terapewtika ma' prodotti mediċinali komparaturi minflok provi kliniċi ta' ekwivalenza terapewtika. L-ekwivalenza fir-rigward tal-kwalità tista', fejn xieraq, tiġi stabbilita bl-użu ta' *data* komparattiva mal-prodott mediċinali komparatur fir-rigward tal-forma farmaċewtika, il-kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva, il-mikrostruttura/il-karatteristiċi fiżiċi, u l-prestazzjoni tal-prodott (eż., id-dissoluzzjoni, it-test tar-rilaxx *in vitro*, u l-metodu tal-amministrazzjoni). Din tissejjaħ "ekwivalenza farmaċewtika estiza" għall-finijiet ta' din il-linja gwida.

Il-prodott propost inizjalment kien fih eċċipjenti simili għall-prodott mediċinali ta' referenza (il-formulazzjoni inizjali). Matul il-fażi ta' valutazzjoni ta' DCP, l-applikant irriformula l-prodott lest (il-formulazzjoni kummerċjali). Wara din ir-riformulazzjoni, il-kompożizzjoni kwalitattiva ta' Gelisia 1 mg/g ġell tal-ġhajnejn hija l-istess bħal dik tal-prodott ta' referenza Geltim LP 1 mg/g ġell tal-ġhajnejn.

Bħala sostenn għall-applikazzjoni ibrida, l-applikant ippreżenta *data* li tappoġġja l-ekwivalenza farmaċewtika estiża, li tikkonsisti minn *data* komparattiva għad-dehra, il-kulur, l-opalexxenza, id-daqs tal-partikoli, l-identifikazzjoni tat-timolol, l-assaġġ tat-timolol, il-pH, l-ożmolalità, il-viskożità u sustanzi relatati fi tliet lottijiet tal-prodott ta' referenza u erba' lottijiet tal-prodott tat-test, li minnhom tlieta saru bil-formulazzjoni inizjali u waħda bil-formulazzjoni finali kif proposta għall-kummerċjalizzazzjoni.

Il-kriterji ta' aċċettazzjoni tal-ekwivalenza farmaċewtika estiża kienu kkunsidrati li ntlahqu f'konformità mal-linja gwida. Għalhekk, ma ġie pprovdut l-ebda studju dwar l-ekwivalenza klinika.

L-applikant sostna li l-ebda analiżi statistika ma kienet possibbli għall-parametri tad-dehra, il-kulur, l-opalexxenza, id-daqs tal-partikoli u l-identifikazzjoni, peress li r-riżultati mhumix numeriċi iżda ddikjarati biss bħala konformità mal-kriterju tal-aċċettazzjoni, li ġie aċċettat. Barra minn hekk, għal sustanzi relatati, ir-riżultati kollha tant huma baxxi li mhux possibbli analiżi statistika; madankollu, huwa osservat li l-profilu tal-impuritajiet huma komparabbli.

Il-komparabbiltà ntweriet għall-ożmolalità, id-densità u l-pressjoni fil-wiċċ. Madankollu, għall-kuntrarju tal-RMS NL, dan ma kienx ikkunsidrat possibbli mis-CMS ES għall-parametru tal-viskożità minhabba li ġiet ipprovduta *data* eteroġena ħafna mingħajr strateġija adegwata ta' kampjunar.

B'mod ġenerali, is-CMS ES ikkunsidra l-komparabbiltà tal-viskożità, l-attribut l-aktar kritiku tal-kwalità, li ma ntwerietx biżżejjed, jiġifieri: l-ekwivalenza *in vitro* għall-parametru tal-viskożità ma ntwerietx b'metodoloġija statistika adegwata f'konformità mad-*Dokument ta' riflessjoni dwar il-metodoloġija statistika għall-valutazzjoni komparattiva tal-attributi tal-kwalità fl-iżvilupp tal-mediċini*. Ma kien hemm l-ebda "protokoll ta' tqabbil tad-*data* dwar l-attributi tal-kwalità" li fih ġiet iddefinita l-istrateġija ta' kampjunar li qajmet tħassib dwar ir-rappreżentattività tal-lottijiet użati; ġew analizzati kampjuni inadegwati biex tiġi vvalutata l-viskożità matul il-ħajja tal-prodott fuq l-ixkaffa. Barra minn hekk, ma setax jintlaħaq qbil dwar ġustifikazzjonijiet tal-irrelevanza klinika tal-viskożità.

Minbarra dan, bħala sostenn għal din l-applikazzjoni, l-applikant wettaq test tar-rilaxx *in vitro* tal-mediċina (IVRT). It-test twettaq skont il-prinċipji tal-linja gwida msemija hawn fuq; madankollu, ġie nnotat li l-informazzjoni pprovduta dwar il-metodu ma kinitx biżżejjed fir-rigward tal-kundizzjonijiet sperimentali, l-ammont tal-kampjun u l-kisba tal-kundizzjoni ta' sink. Barra minn hekk, il-validazzjoni tal-IVRT ma ġietx diskussa fir-rigward tal-preċiżjoni intermedja, ir-robustezza u s-setgħa diskriminatorja.

L-applikant iġġustifika n-nuqqas ta' twettiq ta' studji dwar il-preċiżjoni intermedja u r-robustezza peress li dan it-test mhuwiex maħsub għall-ittestjar ta' rutina tal-QC u twettaq darba biss. Peress li ma ntwerietx is-setgħa diskriminatorja, ir-riżultati tal-istudju tal-IVRT jistgħu jitqiesu li huma biss ta' sostenn. Madankollu, ir-riżultati kkonfermaw li ma setgħet tiġi osservata l-ebda differenza sinifikanti bejn il-prodott tat-test u dak ta' referenza fl-IVRT.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mis-CHMP

Fil-proċedura ta' referenza tas-CHMP tqajmu tliet kwistjonijiet ewlenin, li kienu jikkonċernaw 1) l-ekwivalenza *in vitro* bejn il-prodott applikat u l-prodott ta' referenza għall-parametru tal-viskożità ma ntwerietx b'metodoloġija statistika adegwata li tirreferi għad-*Dokument ta' riflessjoni dwar il-metodoloġija statistika għall-valutazzjoni komparattiva tal-attributi tal-kwalità fl-iżvilupp tal-medicini*; 2) tħassib dwar ir-rappreżentattività tal-lottijiet użati biex jiġi evalwat il-parametru tal-viskożità; 3) in-nuqqas ta' aċċettabbiltà tal-ġustifikazzjonijiet *post-hoc* tal-irrelevanza klinika tal-viskożità.

Fir-rigward tal-ewwel u t-tieni punti, sar tqabbil statistiku addizzjonali dwar il-viskożità billi giet ikkombinata d-*data* dwar l-istabbiltà disponibbli dwar il-viskożità dinamika tal-prodott tat-test mad-*data* dwar il-viskożità tal-prodott tat-test u ta' referenza ppreżentata għall-ġustifikazzjoni tal-bijorinunzja, sabiex jiġdied id-daqs tal-kampjun u sabiex jinkisbu kampjuni minn lottijiet b'età simili.

Meta titqies id-*data* disponibbli u l-kalkoli addizzjonali mwettqa, is-CHMP ikkonkluda li s-similarità tal-viskożità tal-prodotti tat-test u ta' referenza kienet stabbilita meta jitqies in-numru ta' lottijiet disponibbli. Għalhekk, b'mod globali, ġie kkunsidrata li kienet intweriet ekwivalenza farmaċewtika estiża.

Fir-rigward tat-tielet punt, is-CHMP jirrikonoxxi wkoll li l-viskożità tista' ma tkunx il-fattur li jillimita r-rilaxx ta' timolol, u huwa magħruf mil-letteratura (Zhu et al., 2008) li l-viskożità tal-prodott lest għandha impatt minimu fuq l-assorbiment ta' timolol *in vivo*. Madankollu, peress li l-viskożità hija kkunsidrata bħala attribut tal-kwalità rilevanti, huwa mistenni li tintwera s-similarità.

Bħala konklużjoni, is-CHMP jikkunsidra li l-ekwivalenza farmaċewtika estiża ntweriet, inkluż *vis-à-vis* il-viskożità, u konsegwentement, hija stabbilita l-ekwivalenza terapewtika ta' Gelisia u l-ismijiet assoċjati mal-prodott mediċinali ta' referenza. Għalhekk, is-CHMP ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Gelisia u l-ismijiet assoċjati huwa favorevoli.

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

Billi,

- Il-Kumitat ikkunsidra r-riferiment skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE.
- Il-Kumitat ikkunsidra t-totalità tad-*data* disponibbli fir-rigward tal-oġġezzjonijiet imqajma bħala riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika fuq it-turija tal-ekwivalenza, speċifikament fuq il-parametru tal-kwalità tal-viskożità.
- Il-Kumitat ikkunsidra li d-*data* disponibbli stabbilixxiet l-ekwivalenza terapewtika ta' Gelisia u l-ismijiet assoċjati mal-prodott mediċinali ta' referenza abbażi ta' turija ta' ekwivalenza farmaċewtika estiża.

Konsegwentement, il-Kumitat jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Gelisia u l-ismijiet assoċjati huwa favorevoli u għalhekk jirrakkomanda l-ghoti tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq għall-prodotti mediċinali msemmija fl-Anness I tal-opinjoni tas-CHMP. L-informazzjoni dwar il-prodott tibqa' kif inhi fil-verżjoni finali miksuba matul il-proċedura tal-grupp ta' Koordinazzjoni kif imsemmi fl-Anness III għall-opinjoni tas-CHMP.