

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Over het product

Gelisia en verwante namen is een ooggel die 1 mg/g timolol bevat.

Timolol is een niet-selectief, adrenergisch β_1 - en β_2 -receptorblokkerend middel. Oculaire hypertensie wordt meestal veroorzaakt door problemen met de afvoer van kamervocht uit de voorste oogkamer. Als gevolg daarvan bouwt de intraoculaire druk (IOD) zich op, wat wordt beschouwd als de grootste risicofactor voor de ontwikkeling en progressie van glaucoom, een blindmakende optische neuropathie (Johnson et al., 2010).

Glaucoom kan worden ingedeeld als openhoekglaucoom, geslotenhoekglaucoom of congenitaal glaucoom, waarbij elke categorie nog verder wordt onderverdeeld in primaire en secundaire types naargelang de onderliggende oorzaak van glaucoom al dan niet kan worden vastgesteld. Het werkingsmechanisme waarmee timolol de IOD verlaagt, heeft te maken met de afname van de productie van kamervocht. Het precieze mechanisme is evenwel niet duidelijk gedefinieerd. Aangenomen wordt dat de werking wordt gemedieerd door de remming van de verhoogde cAMP-synthese die wordt veroorzaakt door endogene β -adrenerge stimulatie. Na plaatselijke, oogheelkundige toediening veroorzaakt timolol een systemische adrenerge β -blokkade in het ciliaire epitheel, waardoor de cAMP-synthese wordt afgeremd. Dat leidt tot een afname van de productie van kamervocht en bijgevolg tot een afgenomen IOD (Nieminen et al., 2007; Kiland et al., 2016; Sah et al., 2017).

Plaatselijke toediening van oogheelkundig timolol – met name in de vorm van een waterige formulering – kan leiden tot systemische adrenerge β -blokkade door de absorptie van timolol in het oog via het conjunctivale epitheel, de traankanalen, het neusslijmvlies en het maag-darmkanaal in de systemische circulatie, wat kan leiden tot cardiovasculaire en respiratoire bijwerkingen (Nieminen et al., 2007; Volotinen et al., 2011). Gelformuleringen van oogheelkundig timolol zijn ontwikkeld als alternatief voor waterige formuleringen met als doel de systemische absorptie ervan en de daaruit voortvloeiende bijwerkingen te reduceren en tegelijkertijd de vereiste therapeutische effecten te handhaven (Nieminen et al., 2007).

Voorgestelde indicaties

Gelisia en verwante namen wordt aanbevolen als indicatie voor:

verlaging van verhoogde intraoculaire druk bij patiënten met:

- *oculaire hypertensie,*
- *chronisch openhoekglaucoom.*

De indicatie is in volledige overeenstemming met het referentiemiddel Geltim.

Achtergrond in de regelgeving

In het *ontwerprichtsnoer voor de kwaliteit en equivalentie van topische middelen* (CHMP/QWP/708282/2018) worden scenario's beschreven waarbij het testen van topische middelen op equivalentie een claim van therapeutische equivalentie met vergelijkingsgeneesmiddelen kan ondersteunen in plaats van klinische proeven met therapeutische equivalentie. Equivalentie ten aanzien van kwaliteit kan, waar van toepassing, worden vastgesteld met behulp van vergelijkende gegevens met het vergelijkingsmiddel voor wat betreft de farmaceutische vorm, de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling, de microstructuur/fysische eigenschappen en de werkzaamheid van het middel (bijvoorbeeld dissolutie, *in-vitro*-vrijgiftetest

en toedieningswijze). In het kader van dit richtsnoer wordt dit aangeduid als 'uitgebreide farmaceutische equivalentie'.

Het voorgestelde product bevatte aanvankelijk vergelijkbare hulpstoffen als het referentiegeneesmiddel (oorspronkelijke formulering). Tijdens de DCP-beoordelingsfase herformuleerde de aanvrager het eindproduct (commerciële formulering). Als gevolg van deze herformulering is de kwalitatieve samenstelling van Gelisia 1 mg/g ooggel nu gelijk aan die van het referentiemiddel Geltim LP 1 mg/g ooggel.

Ter ondersteuning van de hybride aanvraag verstrekke de aanvrager gegevens ter ondersteuning van de uitgebreide farmaceutische equivalentie, bestaande uit vergelijkende gegevens ten aanzien van uiterlijk, kleur, opalescentie, deeltjesgrootte, timololidentificatie, timololtesting, pH, osmolaliteit, viscositeit en verwante stoffen in drie partijen van het referentiemiddel en in vier partijen van het onderzoeksmiddel, waarvan er drie werden gemaakt met de oorspronkelijke formulering en één met de uiteindelijke formulering, zoals voorgesteld voor verhandeling.

Aan de uitgebreide aanvaardingscriteria voor farmaceutische equivalentie werd geacht te zijn voldaan in overeenstemming met het richtsnoer. Daarom werd geen klinische-equivalentiestudie voorgelegd.

De aanvrager stelde dat er geen statistische analyse mogelijk was voor de parameters uiterlijk, kleur, opalescentie, deeltjesgrootte en identificatie, aangezien de resultaten niet numeriek zijn maar alleen vermeld worden als een naleving van het acceptatiecriterium, wat werd aanvaard. Ook voor verwante stoffen zijn de resultaten zo laag dat statistische analyse niet mogelijk is; er wordt echter opgemerkt dat de onzuiverheidsprofielen vergelijkbaar zijn.

Vergelijkbaarheid werd aangetoond voor osmolaliteit, dichtheid en oppervlaktespanning. In tegenstelling tot de rapporterende lidstaat Nederland werd dit door de betrokken lidstaat Spanje echter niet mogelijk geacht voor de parameter 'viscositeit', gezien de zeer heterogene gegevens die werden overgelegd zonder een adequate bemonsteringsstrategie.

Over het geheel genomen achtte Spanje de vergelijkbaarheid van de viscositeit – het meest kritieke kwaliteitskenmerk – onvoldoende, aangezien de *in-vitro*-equivalentie voor de parameter 'viscositeit' niet was aangetoond met een toereikende statistische methodologie in overeenstemming met de *reflectienota over de statistische methodologie voor de vergelijkende beoordeling van kwaliteitskenmerken bij geneesmiddelenontwikkeling*. Er was geen 'protocol voor de vergelijking van kwaliteitskenmerken van gegevens' waarin de bemonsteringsstrategie werd gedefinieerd, wat aanleiding gaf tot bezorgdheid over de representativiteit van de gebruikte partijen, en er werd een ontoereikend aantal monsters geanalyseerd om de viscositeit te beoordelen gedurende de houdbaarheidstermijn. Bovendien kon niet worden ingestemd met de onderbouwing van de klinische irrelevantie van de viscositeit.

Ter ondersteuning van de aanvraag had de aanvrager daarnaast een *in-vitro*-vrijgiftetest (IVRT) uitgevoerd. De test werd uitgevoerd overeenkomstig de beginselen van het bovengenoemde richtsnoer. Er moet echter worden opgemerkt dat er niet genoeg informatie werd verstrekt over de gehanteerde methode met betrekking tot de experimentele omstandigheden, de omvang van de monsters en het bereiken van *sink condition*. Bovendien werd de validatie van de IVRT niet besproken met betrekking tot intermediaire precisie, robuustheid en onderscheidend vermogen. De aanvrager motiveerde het uitblijven van verder onderzoek naar de nauwkeurigheid en betrouwbaarheid, met het argument dat deze test niet is bedoeld voor routinematige QC-tests en

slechts één keer werd uitgevoerd. Aangezien het differentiërende effect niet werd aangetoond, kunnen de resultaten van de IVRT-studie uitsluitend als onderbouwend worden beschouwd. De resultaten bevestigden echter dat er bij de IVRT geen significant verschil tussen het test- en referentiemiddel kon worden waargenomen.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP

In de verwijzingsprocedure naar het CHMP werden drie belangrijke kwesties aan de orde gesteld, die betrekking hadden op 1) het feit dat *in-vitro*-equivalentie qua viscositeit tussen het middel waarvoor een aanvraag werd ingediend en het referentiemiddel niet was aangetoond aan de hand van een toereikende statistische methodologie overeenkomstig de *reflectienota over de statistische methodologie voor de vergelijkende beoordeling van kwaliteitskenmerken bij geneesmiddelenontwikkeling*; 2) bezorgdheid over de representativiteit van de partijen die werden gebruikt om de parameter 'viscositeit' te beoordelen, en 3) de onaanvaardbaarheid van *post-hoc*-motiveringen van de klinische irrelevantie van viscositeit.

Met betrekking tot het eerste en tweede punt werd een aanvullende statistische viscositeitsvergelijking uitgevoerd door de beschikbare stabiliteitsgegevens over de dynamische viscositeit van het testmiddel te combineren met de viscositeitsgegevens van het test- en referentiemiddel die werden ingediend ter onderbouwing van de biowaiver, om de monsteromvang te vergroten en monsters te verkrijgen van partijen van vergelijkbare leeftijd.

Gezien de beschikbare gegevens en de uitgevoerde aanvullende berekeningen concludeerde het CHMP dat de equivalentie van de viscositeit van de test- en referentiemiddelen was aangetoond met inachtneming van alle beschikbare partijen. Derhalve werd de algehele, uitgebreide farmaceutische equivalentie als aangetoond beschouwd.

Ten aanzien van het derde punt onderkent het CHMP tevens dat viscositeit mogelijk niet bepalend is voor de afgifte van timolol; uit de wetenschappelijke literatuur (Zhu et al., 2008) is gebleken dat de viscositeit van het eindproduct een minimale invloed heeft op de *in-vivo*-absorptie van timolol. Omdat viscositeit echter als een relevant kwaliteitskenmerk wordt beschouwd, wordt evenwel een bewijs van overeenstemming verwacht.

Samenvattend concludeert het CHMP dat uitgebreide farmaceutische equivalentie is aangetoond, waaronder ten opzichte van de viscositeit, met als gevolg dat ook de therapeutische equivalentie van Gelisia en verwante namen ten opzichte van het referentiegeneesmiddel is aangetoond. Het CHMP is daarom van mening dat de baten-ricoverhouding van Gelisia en verwante namen als gunstig kan worden beschouwd.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- Het Comité heeft de verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG beoordeeld.
- Het Comité heeft alle beschikbare gegevens met betrekking tot de aangevoerde bezwaren als een mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid bij het aantonen van equivalentie, en met name de kwaliteitsparameter 'viscositeit', in overweging genomen.

- Het Comité oordeelde dat de beschikbare gegevens de therapeutische equivalentie van Gelisia en verwante namen ten opzichte van het referentiegeneesmiddel aantoonde op basis van de aangetoonde uitgebreide farmaceutische equivalentie.

Het Comité oordeelt derhalve dat de baten-risicoverhouding van Gelisia en verwante namen als gunstig kan worden beschouwd en beveelt daarom het verlenen van de vergunning(en) voor het in de handel brengen van de in bijlage I bij het CHMP-advies genoemde geneesmiddelen aan. De productinformatie blijft gehandhaafd overeenkomstig de definitieve versie die werd overeengekomen tijdens de procedure van de Coördinatiegroep zoals vermeld in bijlage III bij het advies van het CHMP.