

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Informacje o produkcie

Gelisia i nazwy produktów związanych to żel do oczu zawierający tymolol o stężeniu 1 mg/g.

Tymolol jest nieselektywnym antagonistą receptorów β_1 - i β_2 -adrenergicznych. Nadciśnienie oczne występuje najczęściej na skutek zaburzonego odpływu cieczy wodnistej z komory przedniej. Wynikające z tego zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) uważa się za najważniejszy czynnik ryzyka rozwoju i postępowania jaskry, neuropatii nerwu wzrokowego prowadzącej do utraty wzroku (Johnson et al., 2010).

Rozróżnia się jaskrę otwartego kąta, jaskrę zamkniętego kąta lub jaskrę wrodzoną, przy czym każdy z tych typów można podzielić na jaskrę pierwotną i wtórną, gdy przyczynę leżącą u podłoża jaskry da się zidentyfikować lub nie. Mechanizm działania, w którym tymolol obniża IOP, ma związek ze zmniejszeniem wytwarzania cieczy wodnistej, ale dokładny mechanizm nie został jasno określony. Uważa się jednak, że działanie leku polega na hamowaniu zwiększonej syntezy cAMP spowodowanej endogenną stymulacją β -adrenergiczną. Po miejscowym podaniu do oka tymolol powoduje układowe zablokowanie receptorów β -adrenergicznych w nabłonku ciała rzęskowego, hamując syntezę cAMP, co prowadzi do zmniejszenia wytwarzania cieczy wodnistej i w konsekwencji do obniżenia IOP (Nieminen et al., 2007; Kiland et al., 2016; Sah et al., 2017).

Miejscowe podanie tymololu ocznego, zwłaszcza w postaci roztworu wodnego, może prowadzić do układowego zablokowania receptorów β -adrenergicznych w wyniku wchłaniania tymololu z oka przez nabłonek spojówki, kanaliki łzowe, błonę śluzową nosa i przewód pokarmowy do krążenia ogólnoustrojowego, co może spowodować wystąpienie działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego i układu oddechowego (Nieminen et al., 2007; Volotinen et al., 2011). Opracowano postacie użytkowe tymololu ocznego w formie żelu jako alternatywę dla roztworów wodnych w celu ograniczenia ich wchłaniania ogólnoustrojowego i wynikających z tego działań niepożądanych, przy jednoczesnym zachowaniu wymaganego działania leczniczego (Nieminen et al., 2007).

Proponowane wskazania do stosowania

Zaproponowano, aby produkt Gelisia i nazwy produktów związanych był wskazany do stosowania w celu:

obniżenia podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z:

- *nadciśnieniem ocznym,*
- *przewlekłą jaskrą otwartego kąta.*

To wskazanie jest w pełni zgodne z produktem referencyjnym Geltim.

Kontekst regulacyjny

W projekcie wytycznych w sprawie jakości i równoważności produktów do stosowania miejscowego (*Draft Guideline on quality and equivalence of topical products*) (CHMP/QWP/708282/2018) opisano sytuacje, w których badanie równoważności produktów do stosowania miejscowego może potwierdzać deklarowaną równoważność terapeutyczną z porównawczymi produktami leczniczymi w zastępstwie badań klinicznych równoważności terapeutycznej. Równoważność pod względem jakości można w stosownych przypadkach ustalić na podstawie danych porównawczych z porównywanym produktem leczniczym dotyczących postaci farmaceutycznej, składu jakościowego i ilościowego, mikrostruktury/właściwości fizycznych oraz charakterystyki produktu (np.

rozpuszczanie, badanie uwalniania *in vitro* i sposób podawania). Na potrzeby tych wytycznych nazywa się to „rozszerzoną równoważnością farmaceutyczną”.

Proponowany produkt początkowo zawierał podobne substancje pomocnicze, jak referencyjny produkt leczniczy (pierwszy preparat). Na etapie oceny w ramach procedury zdecentralizowanej (DCP) wnioskodawca zmienił skład produktu końcowego (postaci handlowej). Po tej zmianie skład jakościowy produktu Gelisia 1 mg/g, żel do oczu, jest taki sam jak skład produktu referencyjnego Geltim LP 1 mg/g, żel do oczu.

Na poparcie wniosku hybrydowego wnioskodawca przedstawił dane potwierdzające rozszerzoną równoważność farmaceutyczną, na które składają się dane porównawcze dotyczące wyglądu, koloru, opalescencji, wielkości cząstek, identyfikacji tymololu, analizy składu tymololu, pH, osmolalności, lepkości i powiązanych substancji w trzech partiach produktu referencyjnego i w czterech partiach produktu badanego, z których trzy zostały wykonane ze składem pierwszego preparatu, a jedna ze składem preparatu końcowego, jaki zaproponowano do wprowadzenia do obrotu.

Kryteria akceptacji w odniesieniu do rozszerzonej równoważności farmaceutycznej uznano za spełnione zgodnie z powyższymi wytycznymi. W związku z tym nie przedłożono badania równoważności klinicznej.

Wnioskodawca stwierdził, że nie jest możliwa analiza statystyczna dla takich parametrów, jak wygląd, kolor, opalescencja, wielkość cząstek i identyfikacja, ponieważ wyniki nie są liczbowe, a tylko określone jako zgodne z danym kryterium akceptacji, co zostało przyjęte. Ponadto w przypadku powiązanych substancji wszystkie wyniki są tak niskie, że nie ma możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej; aczkolwiek stwierdzono, że profile zanieczyszczeń są porównywalne.

Wykazano porównywalność pod względem osmolalności, gęstości i napięcia powierzchniowego. Jednak w przeciwieństwie do referencyjnego państwa członkowskiego NL, zainteresowane państwo członkowskie ES nie uznało tego za możliwe w przypadku parametru „lepkość”, ponieważ dostarczono bardzo różnorodne dane bez odpowiedniej strategii pobierania próbek.

Ogólnie rzecz biorąc, zainteresowane państwo członkowskie ES uznało, że porównywalność lepkości, najbardziej istotnej cechy jakości, nie została wykazana w sposób wystarczający, a mianowicie: nie wykazano równoważności *in vitro* parametru „lepkość” z zastosowaniem odpowiednich metod statystycznych zgodnie z dokumentem zawierającym wnioski dotyczące metod statystycznych wykorzystywanych do oceny porównawczej cech jakości w procesie opracowania leku (*Reflection paper on the statistical methodology for the comparative assessment of quality attributes in drug development*). Nie istniał „protokół porównywania danych dotyczących cech jakości”, w którym określono strategię pobierania próbek, co wzbudziło obawy co do reprezentatywności użytych partii produktu; przeprowadzono analizę nieodpowiednich próbek, aby ocenić lepkość w okresie ważności. Ponadto nie można było zgodzić się na uzasadnienia dla braku znaczenia klinicznego parametru „lepkość”.

Dodatkowo na poparcie tego wniosku wnioskodawca przeprowadził badanie uwalniania substancji leczniczej *in vitro* (IVRT). Badanie to przeprowadzono zgodnie z zasadami ww. wytycznej; zauważono jednak, że przedstawione informacje na temat metody nie były wystarczające w stosunku do warunków doświadczalnych, ilości próbek i osiągnięcia „sink condition”. Ponadto nie

omówiono walidacji IVRT w odniesieniu do pośredniej precyzji, odporności i zdolności dyskryminacyjnej.

Wnioskodawca usprawiedliwił nieprzeprowadzanie badań pośredniej precyzji i odporności, ponieważ test ten nie jest przeznaczony do rutynowych badań kontroli jakości i został wykonany tylko raz. Ponieważ nie wykazano zdolności dyskryminacyjnej, wyniki badania IVRT można uznać jedynie za pomocnicze. Wyniki te potwierdziły jednak, że nie da się zauważyć istotnej różnicy między produktem badanym a produktem referencyjnym w IVRT.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP

W procedurze arbitrażowej CHMP zgłoszono trzy główne problemy, które dotyczyły 1) niewykazania równoważności *in vitro* między wnioskowanym produktem a produktem referencyjnym w odniesieniu do parametru lepkości z wykorzystaniem odpowiednich metod statystycznych wymienionych w dokumencie zawierającym wnioski dotyczące metod statystycznych wykorzystywanych do oceny porównawczej cech jakości w procesie opracowania leku (*Reflection paper on the statistical methodology for the comparative assessment of quality attributes in drug development*); 2) zastrzeżeń związanych z reprezentatywnością partii produktu użytych do oceny parametru lepkości; 3) niemożności zaakceptowania uzasadnień *post hoc* dla braku znaczenia klinicznego parametru „lepkość”.

Jeśli chodzi o pierwszy i drugi punkt, przeprowadzono dodatkowe porównanie statystyczne dotyczące lepkości, łącząc dostępne dane o stabilności odnoszące się do lepkości dynamicznej badanego produktu z danymi o lepkości produktu badanego i produktu referencyjnego przedłożonymi dla uzasadnienia zwolnienia z badań biorównoważności, w celu zwiększenia wielkości próby i uzyskania próbek z partii o podobnym wieku.

Rozważywszy dostępne dane i przeprowadzone dodatkowe obliczenia, CHMP doszedł do wniosku, że podobieństwo lepkości produktu badanego i produktu referencyjnego ustalono z uwzględnieniem całej liczby dostępnych partii. W związku z tym zasadniczo uznano, że rozszerzona równoważność farmaceutyczna została wykazana.

Jeśli chodzi o punkt trzeci, CHMP przyznaje również, że lepkość może nie być czynnikiem ograniczającym uwalnianie tymololu, a z piśmiennictwa (Zhu et al., 2008) wynika, że lepkość produktu końcowego ma minimalny wpływ na wchłanianie tymololu *in vivo*. Niemniej jednak ze względu na to, że lepkość uważana jest za istotną cechę jakości, można byłoby oczekiwać wykazania podobieństwa.

Podsumowując, CHMP uznał, że rozszerzona równoważność farmaceutyczna została wykazana, w tym także w odniesieniu do lepkości, i w rezultacie ustalono równoważność terapeutyczną produktu Gelisia i nazw produktów związanych z referencyjnym produktem leczniczym. W związku z tym CHMP uznaje stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu Gelisia i nazw produktów związanych za korzystny.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- Komitet rozpatrzył wniosek o wydanie opinii na mocy art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE.
- Komitet rozpatrzył całość dostępnych danych w związku z zastrzeżeniami zgłoszonymi jako potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego w odniesieniu do wykazania równoważności, a zwłaszcza cechy jakości „lepkość”.

- Komitet uznał, że na podstawie dostępnych danych ustalono równoważność terapeutyczną produktu Gelisia i nazw produktów związanych z referencyjnym produktem leczniczym w oparciu o wykazanie rozszerzonej równoważności farmaceutycznej.

W rezultacie Komitet uważa, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu Gelisia i nazw produktów związanych jest korzystny, i w związku z tym zaleca przyznanie pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych wymienionych w aneksie I do opinii CHMP. Druki informacyjne pozostają zgodne z wersją ostateczną ustaloną w trakcie procedury prowadzonej przez grupę koordynacyjną, jak podano w aneksie III do opinii CHMP.