

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Despre produs

Gelisia și denumirile asociate este un gel oftalmic care conține timolol 1 mg/g.

Timololul este un blocant al receptorilor adrenergici neselectivi de tip β_1 și β_2 . Hipertensiunea oculară apare cel mai frecvent ca urmare a drenării deficitare a umorii apoase din camera anterioară. Creșterea semnificativă a presiunii intraoculare (PIO) este considerată cel mai important factor de risc pentru apariția și progresia glaucomului, o neuropatie optică care duce la orbire (Johnson et al., 2010).

Glaucomul poate fi cu unghi deschis, cu unghi închis sau congenital, fiecare tip fiind divizat în tipuri primare și secundare, când cauza subiacentă a glaucomului poate fi identificată sau nu.

Mecanismul de acțiune prin care timololul reduce PIO are legătură cu scăderea formării umorii apoase, dar mecanismul exact nu este clar definit. Cu toate acestea, se consideră că acțiunea sa este mediată de inhibarea sintezei crescute a AMPc cauzate de stimularea β -adrenergică endogenă. În urma administrării oftalmologice topice, timololul cauzează un blocaj β -adrenergic sistemic la nivelul epiteliului ciliar, inhibând sinteza de AMPc, ceea ce duce la scăderea producției de umoare apoasă și, în consecință, la reducerea PIO (Nieminen et al., 2007; Kiland et al., 2016; Sah et al., 2017).

Administrarea topică de timolol oftalmic, în special pentru formularea apoasă, poate duce la blocare β adrenergică sistemică cauzată de absorbția timololului de la nivelul ochiului prin epiteliul conjunctival, canalele lacrimale, mucoasa nazală și tractul gastrointestinal în circulația sistemică, ceea ce poate duce la reacții adverse cardiovasculare și respiratorii (Nieminen et al., 2007; Volotinen et al., 2011). Preparatele de timolol oftalmic sub formă de gel au fost dezvoltate ca alternativă la cele apoase, cu scopul de a reduce absorbția sistemică a acestora și reacțiile adverse ulterioare, menținând în același timp activitatea terapeutică necesară (Nieminen et al., 2007).

Indicații propuse

Se propune ca Gelisia și denumirile asociate să fie indicate pentru:

Reducerea presiunii intraoculare crescute la pacienții cu:

- hipertensiune oculară;
- glaucom cronic cu unghi deschis.

Indicația este în deplină conformitate cu produsul de referință, Geltim.

Cadrul de reglementare

Proiectul de ghid privind calitatea și echivalența medicamentelor topice (CHMP/QWP/708282/2018) descrie scenariul în care testarea echivalenței medicamentelor topice poate susține o echivalență terapeutică cu medicamentele comparatoare *in locul* unor studii clinice de echivalență terapeutică. Echivalența în ceea ce privește calitatea poate fi stabilită, după caz, prin utilizarea datelor comparative cu medicamentul comparator în ceea ce privește forma farmaceutică, compoziția calitativă și cantitativă, microstructura/proprietățile fizice și performanța produsului (de exemplu, dizolvarea, testul de eliberare *in vitro* și metoda de administrare). În sensul prezentului ghid, aceasta este denumită „echivalență farmaceutică extinsă”.

Produsul propus conținea inițial excipienți similari cu medicamentul de referință (formulare inițială). În timpul fazei de evaluare DCP, solicitantul a reformulat produsul finit (formulare

comercială). După această reformulare, compoziția calitativă a Gelisia 1 mg/g gel oftalmic este aceeași cu cea a produsului de referință Geltim LP 1 mg/g gel oftalmic.

Pentru a susține cererea hibridă, solicitantul a prezentat date pentru a susține echivalența farmaceutică extinsă, constând în date comparative privind aspectul, culoarea, opalescența, dimensiunea particulelor, identificarea timololului, testarea de timolol, pH-ul, osmolalitatea, viscozitatea și substanțele aferente din trei loturi ale medicamentului de referință și patru loturi ale medicamentului de testare, dintre care trei au fost realizate cu formularea inițială și unul cu formularea finală astfel cum a fost propusă pentru comercializare.

S-a considerat că, în conformitate cu ghidul, criteriile de acceptare a echivalenței farmaceutice extinse au fost îndeplinite. Prin urmare, nu a fost prezentat niciun studiu de echivalență clinică.

Solicitantul a susținut că nu s-a putut efectua o analiză statistică a parametrilor, aspectului, culorii, opalescenței, dimensiunii și identificării particulelor, deoarece rezultatele nu sunt numerice, ci sunt doar declarate ca fiind conforme cu criteriul de acceptare, care a fost acceptat. De asemenea, în cazul substanțelor înrudite, toate rezultatele sunt atât de slabe încât nu s-a putut efectua o analiză statistică; cu toate acestea, s-a observat că profilurile impurităților sunt comparabile.

A fost demonstrată comparabilitatea în ceea ce privește osmolalitatea, densitatea și tensiunea superficială. Cu toate acestea, spre deosebire de SMR NL, SMI ES nu a considerat că acest lucru este posibil pentru parametrul viscozitate, deoarece s-au furnizat date foarte eterogene, fără o strategie de eșantionare adecvată.

În general, SMI ES a considerat comparabilitatea viscozității, cel mai critic atribut de calitate, ca fiind insuficient demonstrat, și anume: echivalența *in vitro* pentru parametrul viscozitate nu a fost demonstrată printr-o metodologie statistică adecvată în conformitate cu *Documentul de reflecție privind metodologia statistică pentru evaluarea comparativă a atributelor de calitate în dezvoltarea medicamentelor*. Nu a existat niciun „protocol de comparare a datelor privind atributele de calitate” în cadrul căruia să fie definită strategia de eșantionare, ceea ce a ridicat motive de îngrijorare cu privire la reprezentativitatea loturilor utilizate; au fost analizate eșantioane inadecvate pentru evaluarea viscozității în timpul perioadei de valabilitate. În plus, nu s-a putut conveni asupra unor justificări privind irelevanța clinică a viscozității.

În sprijinul acestei cereri, solicitantul a efectuat și un test de eliberare *in vitro* a medicamentului (IVRT). Testul a fost efectuat în conformitate cu principiile ghidului menționat mai sus; s-a observat însă că informațiile furnizate cu privire la metodă nu au fost suficiente în raport cu condițiile experimentale, cantitatea de probă și gradul de obținere a stării de dizolvare. În plus, validarea IVRT nu a fost discutată din punct de vedere al preciziei intermediare, robusteții și puterii discriminatorii.

Solicitantul a justificat neefectuarea unor studii intermediare de precizie și robustețe, prin faptul că acest test nu este destinat testării CC de rutină și a fost efectuat o singură dată. Deoarece nu a fost demonstrată puterea discriminatorie, rezultatele studiului IVRT pot fi considerate doar ca fiind încurajatoare. Cu toate acestea, rezultatele au confirmat că nu s-a putut observa o diferență semnificativă între produsul testat și cel de referință în IVRT.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP

În cadrul procedurii de sesizare a CHMP au fost ridicate trei probleme principale, care se refereau la 1) echivalența *in vitro* între produsul aplicat și produsul de referință pentru parametrul

viscozitate nu a fost demonstrată cu o metodologie statistică adecvată cu trimitere la *Documentul de reflecție privind metodologia statistică pentru evaluarea comparativă a atributelor de calitate în dezvoltarea medicamentului*; 2) motivele de îngrijorare cu privire la reprezentativitatea loturilor utilizate pentru evaluarea parametrului viscozitate; 3) inacceptabilitatea justificărilor *post-hoc* privind irelevanța clinice a viscozității.

În ceea ce privește primul și al doilea punct, a fost realizată o comparație statistică suplimentară privind viscozitatea, prin combinarea datelor de stabilitate disponibile privind viscozitatea dinamică a produsului testat cu datele privind viscozitatea produsului testat și a produsului de referință prezentate pentru justificarea bioderogării, pentru a crește dimensiunea eșantionului și pentru a obține eșantioane din loturi cu vechime similară.

Pe baza datelor disponibile și a calculelor suplimentare efectuate, CHMP a concluzionat că s-a stabilit similaritatea viscozității produselor de testare și a celor de referință, luând în considerare numărul total de loturi disponibile. Prin urmare, s-a considerat că, în general, echivalența farmaceutică extinsă a fost demonstrată.

În ceea ce privește al treilea punct, CHMP recunoaște, de asemenea, că viscozitatea ar putea să nu fie factorul care limitează eliberarea de timolol, cunoscându-se din literatura de specialitate (Zhu et al., 2008) că viscozitatea produsului finit are un impact minim asupra absorbției timololului *in vivo*. Cu toate acestea, având în vedere că viscozitatea este considerată un atribut relevant de calitate, se preconizează o demonstrație a similitudinilor.

În concluzie, CHMP consideră că echivalența farmaceutică extinsă a fost demonstrată, inclusiv în ceea ce privește viscozitatea, iar pe de altă parte a fost stabilită echivalența terapeutică a Gelisia și a denumirilor asociate cu medicamentul de referință. Prin urmare, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru Gelisia și denumirile asociate este favorabil.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât,

- Comitetul a luat în considerare sesizarea în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE;
- Comitetul a luat în considerare totalitatea datelor disponibile în legătură cu obiecțiile ridicate ca potențial risc grav pentru sănătatea publică în ceea ce privește demonstrarea echivalenței, în special în ceea ce privește parametrul de calitate „viscozitate”;
- Comitetul a considerat că datele disponibile au stabilit echivalența terapeutică pentru Gelisia și denumirile asociate cu medicamentul de referință, pe baza unei demonstrații de echivalență farmaceutică extinsă,

În consecință, Comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Gelisia și denumirile asociate este favorabil și, prin urmare, recomandă acordarea autorizației(autorizațiilor) de punere pe piață pentru medicamentele menționate în Anexa I la avizul CHMP. Informațiile referitoare la medicament rămân conforme cu versiunea finală stabilită în cadrul procedurii Grupului de coordonare, astfel cum se menționează în Anexa III la avizul CHMP.