

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

O lieku

Gelisia a súvisiace názvy je očný gél, ktorý obsahuje timolol 1 mg/g.

Timolol je β_1 a β_2 neselektívny blokátor adrenergických receptorov. Očná hypertenzia sa najčastejšie vyskytuje v dôsledku poruchy drenáže komorového moku z prednej komory. Následné zvyšovanie vnútroočného tlaku (IOP) sa považuje za najdôležitejší rizikový faktor pre vznik a progresiu glaukómu, optickej neuropatie spôsobujúcej oslepnutie (Johnson et al., 2010).

Glaukómy sa delia na glaukómy s otvoreným uhlom, zatvoreným uhlom alebo vrodené glaukómy, pričom každý druh sa ďalej delí na primárny a sekundárny typ podľa toho, či je alebo nie je možné identifikovať jeho základnú príčinu. Mechanizmus účinku, ktorým timolol znižuje IOP, súvisí so znížením tvorby komorového moku, presný mechanizmus však nie je jasne definovaný. Predpokladá sa však, že jeho účinok je sprostredkovaný inhibíciou zvýšenej syntézy cAMP spôsobenej endogénnou β -adrenergickou stimuláciou. Po topickom očnom podaní timolol spôsobuje systémovú adrenergickú β -blokáciu v ciliárnom epiteli a inhibuje tak syntézu cAMP, čo vedie k zníženiu tvorby komorového moku a následne k zníženiu IOP (Niemi et al., 2007; Kiland et al., 2016; Sah et al., 2017).

Topické podávanie oftalmologického timololu, najmä vo vodnej forme, môže viesť k systémovému adrenergickému β -blokovaniu spôsobenému absorpciou timololu z oka cez spojivkový epitel, slzné kanáliky, nosovú sliznicu a gastrointestinálny trakt do systémového obehu, čo môže viesť ku kardiovaskulárnym a respiračným nežiaducim účinkom (Niemi et al., 2007; Vologinen et al., 2011). Gélové formy oftalmologického timololu boli vyvinuté ako alternatíva k vodným formám s cieľom znížiť ich systémovú absorpciu a následné nežiaduce účinky pri zachovaní potrebného terapeutického účinku (Niemi et al., 2007).

Navrhnuté indikácie

Navrhuje sa, aby bol liek Gelisia a súvisiace názvy indikovaný na:

Zníženie zvýšeného vnútroočného tlaku u pacientov:

- s očnou hypertenziou,
- s chronickým glaukómom s otvoreným uhlom.

Táto indikácia je plne v súlade s referenčným liekom Geltim.

Regulačný rámec

V *Návhrhu usmernenia o kvalite a rovnocennosti topických liekov* (CHMP/QWP/708282/2018) sa opisujú scenáre, v ktorých testovanie rovnocennosti topických liekov môže podporiť nárok na terapeutickú ekvivalenciu s porovnávacími liekmi *namiesto* klinických skúšaní terapeutické ekvivalencie. Rovnocennosť z hľadiska kvality sa môže v prípade potreby stanoviť pomocou porovnávacích údajov s porovnávacím liekom, pokiaľ ide o liekovú formu, kvalitatívne a kvantitatívne zloženie, mikroštruktúru/fyzikálne vlastnosti a pôsobenie lieku (napr. rozpustenie, test uvoľňovania *in vitro* a spôsob podávania). Na účely uvedeného usmernenia sa to nazýva tzv. rozšírená farmaceutická rovnocennosť.

Navrhovaný liek pôvodne obsahoval podobné pomocné látky ako referenčný liek (pôvodné zloženie). Počas fázy posudzovania v rámci decentralizovaného postupu žiadateľ zmenil zloženie hotového lieku (obchodné zloženie). Po tejto zmene zloženia je kvalitatívne zloženie lieku Gelisia 1 mg/g očný gél rovnaké ako kvalitatívne zloženie referenčného lieku Geltim LP 1 mg/g očný gél.

Ako podklady hybridnej žiadosti žiadateľ predložil údaje na podporu rozšírenej farmaceutickej rovnocennosti, ktoré pozostávajú z komparatívnych údajov o vzhľade, farbe, opalescencii, veľkosti častíc, identifikácii timololu, skúške timololu, pH, osmolalite, viskozite a príbuzných látkach v troch šaržiach referenčného lieku a štyroch šaržiach testovaného lieku, z ktorých tri boli v pôvodnom zložení a jedna v konečnom zložení navrhnutom na uvedenie na trh.

Kritériá prijateľnosti rozšírenej farmaceutickej rovnocennosti sa považovali za splnené v súlade s usmernením. Preto nebola predložená štúdia klinickej ekvivalencie.

Žiadateľ tvrdil, že nie je možná štatistická analýza parametrov vzhľadu, farby, opalescencie, veľkosti a identifikácie častíc, keďže výsledky nie sú číselné, ale sú uvedené len ako splnenie kritéria prijateľnosti, čo bolo akceptované. V prípade súvisiacich látok sú všetky výsledky také nízke, že nie je možná štatistická analýza. Zistilo sa však, že profily nečistôt sú porovnateľné.

Porovnateľnosť bola preukázaná aj v prípade osmolality, hustoty a povrchového napätia. Na rozdiel od Holandska ako referenčného štátu to však Španielsko ako dotknutý členský štát nepovažovalo za možné v prípade parametra viskozity, pretože boli predložené veľmi heterogénne údaje bez primeranej stratégie výberu vzorky.

Dotknutý členský štát Španielsko celkovo považoval porovnateľnosť viskozity, najdôležitejšieho atribútu kvality, za nedostatočne preukázanú, konkrétne: *in vitro* ekvivalencia parametra viskozity nebola preukázaná primeranou štatistickou metodikou v súlade s *Diskusným dokumentom o štatistickej metodike na komparatívne hodnotenie atribútov kvality pri vývoji lieku*. Nebol vypracovaný „protokol porovnania údajov o atribútoch kvality“, v ktorom by bola definovaná stratégia výberu vzoriek, čo vyvolalo obavy týkajúce sa reprezentatívnosti použitých šarží. Na posúdenie viskozity v priebehu času použiteľnosti boli použité nedostatočné vzorky. Navyše nebolo možné dosiahnuť zhodu, pokiaľ ide o odôvodnenie klinickej irelevantnosti viskozity.

Na podporu tejto žiadosti žiadateľ ďalej vykonal *in vitro* test uvoľňovania lieku (IVRT). Test sa uskutočnil v súlade so zásadami uvedeného usmernenia. Zistilo sa však, že poskytnuté informácie o metóde neboli dostatočné, pokiaľ ide o experimentálne podmienky, množstvo vzorky a dosiahnutie disolúcie. Okrem toho neboli poskytnuté informácie o validácii IVRT, pokiaľ ide o vnútrolaboratórnu presnosť, spoľahlivosť a rozlišovaciu silu.

Žiadateľ odôvodnil nevykonanie štúdií vnútrolaboratórnej presnosti a spoľahlivosti tým, že test nie je určený na bežné testovanie na kontrolu kvality a vykonal sa len raz. Keďže nebola preukázaná rozlišovacia sila, výsledky štúdie IVRT možno považovať len za podporné. Výsledky však potvrdili, že pri IVRT nebolo možné pozorovať významný rozdiel medzi testovaným a referenčným liekom.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom CHMP

V konaní o postúpenej veci výboru CHMP boli vznesené tri hlavné otázky, ktoré sa týkali skutočnosti, že 1) *in vitro* ekvivalencia medzi použitým liekom a referenčným liekom z hľadiska parametra viskozity nebola preukázaná primeranou štatistickou metodikou s ohľadom na *Diskusný dokument o štatistickej metodike na komparatívne hodnotenie atribútov kvality pri vývoji lieku*; 2) výhrad týkajúcich sa reprezentatívnosti šarží použitých na hodnotenie parametra viskozity; 3) neprijateľnosti *post-hoc* odôvodnení klinickej irelevantnosti viskozity.

Pokiaľ ide o prvý a druhý bod, uskutočnilo sa ďalšie štatistické porovnanie viskozity kombináciou dostupných údajov o stabilite dynamickej viskozity testovaného lieku s údajmi o viskozite

testovaného a referenčného lieku predloženými na odôvodnenie upustenia od štúdií biologickej rovnocennosti s cieľom zvýšiť veľkosť vzorky a získať vzorky zo šarží s podobným vekom.

Vzhľadom na dostupné údaje a ďalšie vykonané výpočty výbor CHMP dospel k záveru, že podobnosť viskozity testovaného a referenčného lieku bola stanovená vzhľadom na všetky dostupné šarže. Rozšírená farmaceutická rovnocennosť sa preto celkovo považovala za preukázanú.

Pokiaľ ide o tretí bod, výbor CHMP tiež uznáva, že viskozita nemusí byť faktorom, ktorý obmedzuje uvoľňovanie timololu, a z literatúry (Zhu et al., 2008) je známe, že viskozita hotového lieku má minimálny vplyv na absorpciu timololu *in vivo*. Keďže sa však viskozita považuje za relevantný znak kvality, preukázanie podobnosti by sa očakávalo.

Výbor CHMP záverom usudzuje, že rozšírená farmaceutická rovnocennosť bola preukázaná, a to aj pokiaľ ide o viskozitu, a terapeutická ekvivalencia lieku Gelisia a súvisiace názvy s referenčným liekom je teda stanovená. Výbor CHMP preto považuje pomer prínosu a rizika lieku Gelisia a súvisiace názvy za priaznivý.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Keďže:

- Výbor vzal na vedomie postúpenie veci podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES.
- Výbor zvážil všetky údaje, ktoré boli k dispozícii v súvislosti s námietkami vznesenými pre potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie v súvislosti s preukázaním ekvivalencie, najmä pokiaľ ide o parameter kvality viskozity.
- Výbor usúdil, že na základe dostupných údajov bola stanovená terapeutická ekvivalencia lieku Gelisia a súvisiace názvy s referenčným liekom na základe preukázania rozšírenej farmaceutickej rovnocennosti.

Výbor preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika lieku Gelisia a súvisiace názvy je priaznivý, a preto odporúča vydať povolenie (povolenia) na uvedenie na trh pre lieky uvedené v prílohe I k stanovisku výboru CHMP. Informácie o lieku ostávajú podľa konečnej verzie dosiahnutej počas postupu koordinačnej skupiny, ako sa uvádza v prílohe III k stanovisku výboru CHMP.