

**Priloga II**  
**Znanstveni zaključki**

## Znanstveni zaključki

### O zdravilu

Zdravilo Gelisia in povezana imena je očesni gel, ki vsebuje timolol v odmerku 1 mg/g.

Timolol je  $\alpha$   $\beta$ 1 in  $\beta$ 2 neselektivni zaviralec adrenergičnih receptorjev. Očesna hipertenzija se najpogosteje pojavi zaradi slabšega odvajanja prekatne vodke iz anteriornega dela očesa. S tem povezano zvišanje intraokularnega tlaka (IOP) velja za najpomembnejši dejavnik tveganja za razvoj in napredovanje glavkoma, optične nevropatije, ki povzroči slepoto (Johnson et al., 2010).

Glavkom je mogoče razvrstiti kot glavkom z odprtim ali zaprtim zakotjem ali kongenitalni glavkom, pri čemer je vsaka oblika razdeljena na primarno in sekundarno in je osnovni vzrok glavkoma mogoče ugotoviti ali ne. Mehanizem delovanja, s katerim timolol znižuje IOP, je povezan z zmanjšanjem nastajanja prekatne vodke, vendar natančen mehanizem ni jasno opredeljen. Domneva pa se, da je njegovo delovanje posredovano z zaviranjem povečane sinteze cAMP, ki jo povzroča endogena  $\beta$ -adrenergična stimulacija. Po topikalni oftalmološki uporabi timolol povzroči sistemsko blokado adrenergičnih receptorjev beta v ciliarnem epitelu, kar zavira sintezo cAMP, kar vodi do zmanjšanja proizvodnje prekatne vodke in posledično do zmanjšanja IOP (Nieminen in drugi, 2007; Kiland et al., 2016; Sah in drugi, 2017).

Topikalna oftalmološka uporaba timolola, zlasti pri vodni formulaciji, lahko povzroči sistemsko blokado adrenergičnih receptorjev beta, ki nastane zaradi absorpcije timolola iz očesa skozi veznični epitelij, solzne kanale, nosno sluznico in prebavni trakt v sistemski obtok, kar lahko povzroči kardiovaskularne in respiratorne neželene učinke (Nieminen et al., 2007; Volonnen et al., 2011). Kot alternativa vodnim formulacijam je bilo razvito zdravilo, ki vsebuje timolol, v obliki gela za oftalmološko uporabo, in sicer s ciljem zmanjšati njihovo sistemsko absorpcijo in posledične neželene učinke ter hkrati ohraniti potrebno terapevtsko dejavnost (Nieminen et al., 2007).

### Predlagane indikacije

Zdravilo Gelisia in povezana imena naj bi bila indicirana za:

*znižanje zvišanega intraokularnega tlaka pri bolnikih z:*

- *očesno hipertenzijo,*
- *kroničnim glavkomom z odprtim zakotjem.*

Indikacija je v celoti skladna z referenčnim zdravilom Geltim.

### Regulativni okvir

*Osnutek smernice o kakovosti in enakovrednosti topičnih zdravil* (CHMP/QWP/708282/2018) opisuje scenarije, po katerih bi lahko testiranje enakovrednosti topičnih zdravil podprlo trditve o terapevtski enakovrednosti s primerjalnimi zdravili *namesto* kliničnih preskušanj terapevtske enakovrednosti. Enakovrednost glede kakovosti se lahko, kadar je to primerno, določi z uporabo primerjalnih podatkov s primerjalnim zdravilom glede farmacevtske oblike, kakovostne in količinske sestave, mikrostrukture/fizikalnih lastnosti in učinkovitosti izdelka (npr. raztapljanje, preskus sproščanja *in vitro* ter način uporabe). Za namene teh smernic se to imenuje „razširjena farmacevtska enakovrednost“.

Prvotno predlagano zdravilo je vsebovalo podobne pomožne snovi kot referenčno zdravilo (začetna formulacija). Med fazo DCP ocenjevanja je predlagatelj spremenil formulacijo končnega zdravila (formulacijo za trženje). Po tej spremembi formulacije je kakovostna sestava zdravila Gelisia 1 mg/g očesni gel enaka sestavi referenčnega zdravila Geltim LP 1 mg/g očesni gel.

V podporo hibridni vlogi je predlagatelj predstavil podatke v podporo razširjeni farmacevtski enakovrednosti, ki zajemajo primerjalne podatke o videzu, barvi, opalescenci, velikosti delcev, identifikaciji timolola, testu s timololom, pH, osmolalnosti, viskoznosti in sorodnih snoveh v treh serijah referenčnega zdravila in štirih serijah testnega zdravila, od katerih so bile tri izdelane v začetni formulaciji, ena pa v končni formulaciji, kot je predlagana za trženje.

Razširjena merila sprejemljivosti farmacevtske enakovrednosti so bila v skladu s smernicami ocenjena kot izpolnjena. Zato ni bila predložena nobena študija klinične enakovrednosti.

Predlagatelj je trdil, da za parametre: videz, barva, opalescenca, velikost delcev in identifikacija ni mogoča nobena statistična analiza, saj rezultati niso numerični, temveč so navedeni le kot skladnost z merilom sprejemljivosti, ki je bilo sprejeto. Tudi za sorodne snovi so rezultati tako nizki, da statistična analiza ni mogoča, vendar so opazili, da so profili nečistot primerljivi.

Primerljivost so dokazali za osmolalnost, gostoto in površinsko napetost. Vendar za razliko od referenčne države članice, Nizozemske, zadevna država članica Španija za parameter viskoznost to ni štela za možno, ker so bili zagotovljeni zelo heterogeni podatki brez ustrezne strategije vzorčenja.

Gledano v celoti, so v zadevni državi članici Španiji presodili, da primerljivost viskoznosti, ki je najbolj kritična kakovostna lastnost, ni bila zadostno dokazana, in sicer: enakovrednost viskoznosti parametra *in vitro* ni bila dokazana z ustrezno statistično metodologijo v skladu z *dokumentom o presoji statistične metodologije za primerjalno oceno kakovostnih lastnosti pri razvoju zdravil*. Ni bilo „protokola za primerjavo podatkov o kakovostnih lastnostih“, v katerem bi opredelili strategijo vzorčenja, kar je vzbudilo pomisleke o reprezentativnosti uporabljenih serij; analizirali so neustrezne vzorce, da bi ocenili viskoznost med rokom uporabnosti. Poleg tega se ni bilo mogoče dogovoriti o utemeljitvah klinične nepomembnosti viskoznosti.

Poleg tega je predlagatelj v podporo tej vlogi opravil preskus sproščanja zdravila *in vitro* (IVRT). Test je bil opravljen v skladu z načeli zgoraj navedene smernice, vendar so opazili, da predložene informacije o metodi niso bile zadostne glede eksperimentalnih pogojev, količine vzorca in doseganja „sink“ pogojev. Poleg tega ni bilo razprave o validaciji IVRT v zvezi s srednjo natančnostjo, robustnostjo in razlikovalno močjo.

Predlagatelj je utemeljil neizvedbo vmesnih študij natančnosti in robustnosti, saj ta test ni namenjen rutinskemu preskušanju kontrole kakovosti in je bil opravljen samo enkrat. Ker razlikovalna moč ni bila dokazana, je mogoče rezultate študije IVRT obravnavati samo kot podporne. Vendar so rezultati potrdili, da pri preskusu IVRT ni bilo mogoče opaziti nobene pomembne razlike med testnim in referenčnim zdravilom.

### **Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora CHMP**

V napotitvenem postopku odbora CHMP so bila izpostavljena tri glavna vprašanja, ki so se nanašala na 1) test enakovrednosti *in vitro* med uporabljenim zdravilom in referenčnim zdravilom za parameter viskoznost, z ustrezno statistično metodologijo, ki se je nanašala na *dokument o presoji statistične metodologije za primerjalno oceno kakovostnih lastnosti pri razvoju zdravil*; 2) pomisleke o reprezentativnosti serij, uporabljenih za oceno parametra viskoznost; 3) nesprejemljivost *post-hoc* utemeljitev klinične nepomembnosti viskoznosti.

Kar zadeva prvo in drugo točko, je bila opravljena dodatna statistična primerjava viskoznosti z združitvijo razpoložljivih podatkov o stabilnosti dinamične viskoznosti testnega zdravila s podatki o

viskoznosti testnega in referenčnega zdravila, predloženimi v utemeljitev opustitve izvedbe študij biološke enakovrednosti, da se poveča velikost vzorca in pridobijo vzorci iz serij s podobno starostjo.

Glede na razpoložljive podatke in opravljene dodatne izračune je odbor CHMP zaključil, da je bila podobnost viskoznosti testnega in referenčnega zdravila ugotovljena ob upoštevanju vseh razpoložljivih serij. Zato se je na splošno štelo, da je bila razširjena farmacevtska enakovrednost dokazana.

Kar zadeva tretjo točko, odbor CHMP prav tako priznava, da viskoznost morda ni dejavnik, ki omejuje sproščanje timolola, in iz literature (Zhu idr., 2008) je znano, da ima viskoznost končnega zdravila minimalen vpliv na absorpcijo timolola *in vivo*. Kljub temu bi bilo glede na to, da je viskoznost pomembna kakovostna lastnost, pričakovati dokaz o podobnosti.

Odbor CHMP torej meni, da je bila razširjena farmacevtska enakovrednost dokazana, vključno z viskoznostjo, kar pomeni, da je terapevtska enakovrednost zdravila Gelisia in povezanih imen z referenčnim zdravilom ugotovljena. Odbor CHMP zato meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Gelisia in povezanih imen ugodno.

### **Podlaga za mnenje odbora CHMP**

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES;
- odbor je proučil vse razpoložljive podatke v zvezi z zadržki, ki so bili izraženi kot morebitno resno tveganje za javno zdravje glede dokaza enakovrednosti, zlasti glede parametra kakovosti viskoznost;
- odbor je menil, da razpoložljivi podatki kažejo na terapevtsko enakovrednost zdravila Gelisia in povezanih imen z referenčnim zdravilom, kar temelji na dokazu razširjene farmacevtske enakovrednosti.

Odbor posledično meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Gelisia in povezanih imen ugodno, in zato priporoča izdajo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, navedenimi v Prilogi I k mnenju odbora CHMP. Informacije o zdravilu ostajajo take, kot so v končni različici, pripravljeni v postopku skupine za usklajevanje, kakor je navedeno v Prilogi III k mnenju odbor