

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Om läkemedlet

Gelisia och associerade namn är en ögongel som innehåller timolol 1 mg/g.

Timolol är en β_1 och β_2 icke-selektiv betareceptorblockerare. Okulär hypertension inträffar oftast till följd av nedsatt dränage av kammarvatten från den främre kammaren. Den efterföljande uppbyggnaden av intraokulärt tryck (IOP) anses vara den viktigaste riskfaktorn för utveckling och progression av glaukom, en optisk neuropati som leder till blindhet (Johnson et al., 2010).

Glaukom kan klassificeras som öppenvinkelglaukom, slutenvinkelglaukom eller kongenitalt glaukom, och varje typ är uppdelad i primära och sekundära typer när den underliggande orsaken till glaukomet kan eller inte kan identifieras. Verkningsmekanismen för timolols sänkning av det intraokulära trycket har att göra med minskad bildning av kammarvatten, men den exakta mekanismen är inte tydligt fastställd. Man tror dock att dess verkan medieras av hämningen av den ökade cAMP-syntesen till följd av endogen β -adrenerg stimulering. Efter topikal oftalmisk administrering orsakar timolol systemisk adrenerg β -blockering i ciliarepitelet, och hämrad cAMP-syntes, vilket leder till minskad produktion av kammarvatten och följaktligen till en minskning av det intraokulära trycket (Nieminen et al., 2007; Kiland et al., 2016; Sah et al., 2017).

Topikal administrering av oftalmiskt timolol, särskilt för vattenformuleringen, kan leda till systemisk adrenerg β -blockering till följd av absorptionen av timolol från ögat genom konjunktivalepitelet, tårkanalerna, nässlemhinnan och mag-tarmkanalen in i den systemiska cirkulationen, vilket kan leda till kardiovaskulära och respiratoriska biverkningar (Nieminen et al., 2007; Volotinen et al., 2011). Gelformuleringar av oftalmiskt timolol har tagits fram som ett alternativ till vattenbaserade sådana för att minska deras systemiska absorption och efterföljande biverkningar samtidigt som den nödvändiga terapeutiska aktiviteten bibehålls (Nieminen et al., 2007).

Föreslagna indikationer

Gelisia och associerade namn föreslås vara indicerat för:

Sänkning av förhöjt intraokulärt tryck hos patienter med

- *okulär hypertension,*
- *kroniskt öppenvinkelglaukom.*

Indikationen överensstämmer helt med referensläkemedlet Geltim.

Gällande regler

I *Draft Guideline on quality and equivalence of topical products* (CHMP/QWP/708282/2018) beskrivs scenarier där ekvivalenstester av topiska produkter kan stödja ett påstående om terapeutisk likvärdighet med jämförelseläkemedel i *stället* för kliniska prövningar av terapeutisk likvärdighet. Likvärdighet i fråga om kvalitet kan i tillämpliga fall fastställas med hjälp av jämförande data med jämförelseläkemedlet vad gäller läkemedelsform, kvalitativ och kvantitativ sammansättning, mikrostruktur/fysikaliska egenskaper och produktprestanda (t.ex. upplösning, *in vitro*-frisläppningstest och administreringssätt). Detta kallas "utökad farmaceutisk likvärdighet" för denna riktlinje.

Det föreslagna läkemedlet innehöll inledningsvis liknande hjälpämnen som referensläkemedlet (ursprunglig formulering). Under bedömningsfasen för det decentraliserade förfarandet omformulerade sökanden det färdiga läkemedlet (kommersiell formulering). Efter denna

omformulering är den kvalitativa sammansättningen av Gelisia 1 mg/g ögongel densamma som för referensläkemedlet Geltim LP 1 mg/g ögongel.

Till stöd för hybridansökan lade sökanden fram data till stöd för utökad farmaceutisk likvärdighet, bestående av jämförande data för utseende, färg, opalescens, partikelstorlek, timololidentifiering, timololanalys, pH, osmolalitet, viskositet och besläktade substanser i tre tillverkningssatser av referensläkemedlet och fyra tillverkningssatser av testläkemedlet, varav tre gjordes med den ursprungliga formuleringen och en tillverkningssats med den slutliga formulering som föreslogs för kommersialisering.

Kriterierna för godkännande av utökad farmaceutisk likvärdighet ansågs vara uppfyllda i enlighet med riktlinjen. Därför inlämnades ingen klinisk ekvivalensstudie.

Sökanden hävdade att ingen statistisk analys var möjlig för parametrarna utseende, färg, opalescens, partikelstorlek och identifiering, eftersom resultaten inte är numeriska utan endast angivna som överensstämmelse med acceptanskriteriet, vilket accepterades. Även för besläktade substanser är samtliga resultat så låga att en statistisk analys inte är möjlig. Det konstateras dock att föroreningsprofilerna är jämförbara.

Jämförbarhet påvisades för osmolalitet, densitet och ytspänning. Till skillnad från referensmedlemsstaten NL ansåg dock inte den berörda medlemsstaten ES att detta var möjligt för parametern viskositet, eftersom mycket heterogena data tillhandahölls utan adekvat provtagningsstrategi.

Totalt sett ansåg den berörda medlemsstaten ES att viskositeten, det mest avgörande kvalitetsattributet, inte var tillräckligt påvisad, dvs.: *in vitro*-ekvivalens för parametern viskositet hade inte påvisats med en adekvat statistisk metod i linje med *diskussionsunderlaget avseende den statistiska metoden för den jämförande bedömningen av kvalitetsattribut inom läkemedelsutveckling*. Det fanns inget "protokoll för jämförelse av kvalitetsattribut" i vilket provtagningsstrategin definierades, vilket gav upphov till farhågor om de använda tillverkningssatsernas representativitet; otillräckliga prover analyserades för att bedöma viskositeten under hållbarhetstiden. Dessutom kunde man inte nå enighet om motiveringarna till viskositetens kliniska irrelevans.

Till stöd för denna ansökan genomförde sökanden dessutom ett *in-vitro*-test av läkemedelsfrisättning (IVRT). Testet utfördes i enlighet med principerna i den ovannämnda riktlinjen. Det noterades dock att den tillhandahållna informationen om metoden inte var tillräcklig i förhållande till försöksförhållandena, mängden prov och förmågan att uppnå sänkningstillstånd. Dessutom diskuterades inte valideringen av IVRT med avseende på intermediär precision, robusthet och diskriminerande effekt.

Sökanden motiverade att inga intermediära studier av precision och robusthet har utförts eftersom detta test inte är avsett för rutinmässig QC-testning och endast har utförts en gång. Eftersom den diskriminerande effekten inte påvisades kunde resultaten av IVRT-studien endast betraktas som stödjande. Resultaten bekräftade dock att ingen signifikant skillnad kunde ses mellan test- och referensläkemedlet i IVRT.

Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

Tre viktiga frågor togs upp i CHMP:s hänskjutningsförfarande avseende: 1) *In vitro*-ekvivalens mellan den produkt som ansökan gäller och referensläkemedlet för parametern viskositet visades

inte med en adekvat statistisk metod som hänvisade till *Reflection paper on the statistical methodology for the comparative assessment of quality attributes in drug development*, 2) farhågor om representativiteten hos de tillverkningsatser som använts för att utvärdera parametern viskositet, 3) oacceptabla *post hoc*-motiveringar av viskositetens kliniska irrelevans.

Vad gäller den första och andra punkten utfördes ännu en statistisk jämförelse av viskositet genom kombination av tillgängliga stabilitetsdata för testläkemedlets dynamiska viskositet med viskositetsdata för test- och referensläkemedlet som lämnades in för att motivera undantaget från kravet att visa bioekvivalens (biowaiver), för att öka provstorleken och få prover från tillverkningsatser med liknande ålder.

Med tanke på de tillgängliga uppgifterna och de extra beräkningar som utfördes fann CHMP att likhet mellan viskositet för test- och referensprodukterna fastställts med hänsyn till alla tillgängliga tillverkningsatser. På det hela taget ansågs därför utökad farmaceutisk likvärdighet ha påvisats.

Vad gäller den tredje punkten medger CHMP även att viskositeten kanske inte är den faktor som begränsar frisättningen av timolol, och det är känt från litteraturen (Zhu et al., 2008) att viskositeten i det färdiga läkemedlet har minimal påverkan på absorptionen av timolol *in vivo*. Eftersom viskositet anses vara ett relevant kvalitetsattribut skulle ändå ett påvisande av likhet förväntas.

Sammanfattningsvis anser CHMP att den utökade farmaceutiska likvärdigheten har påvisats, inräknat i *förhållande till* viskositet, och att den terapeutiska likvärdigheten av Gelisia och associerade namn med referensläkemedlet i sin tur har fastställts. Därför anser CHMP att nytta-riskförhållandet för Gelisia och associerade namn är gynnsamt.

Skäl till CHMP:s yttrande

Skälen är som följer:

- Kommittén har beaktat hänskjutningsärendet enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén har beaktat de samlade tillgängliga uppgifterna i förhållande till de invändningar som gjorts på grund av en potentiellt allvarlig risk för folkhälsan när det gäller påvisande av likvärdighet, särskilt avseende kvalitetsparametern viskositet.
- Kommittén fann att de tillgängliga uppgifterna påvisade den terapeutiska likvärdigheten hos Gelisia och associerade namn med referensläkemedlet baserat på ett styrkande av utökad farmaceutisk likvärdighet.

Kommittén anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för Gelisia och associerade namn är gynnsamt och rekommenderar därför att godkännande(n) för försäljning beviljas för de läkemedel som anges i bilaga I till CHMP:s yttrande. Produktinformationen kvarstår i den slutliga version som fastställdes under förfarandet i samordningsgruppen och som anges i bilaga III till CHMP:s yttrande.