

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Am 1. Dezember 2017 reichte Galderma Nordic AB einen Antrag auf eine qualitative Typ-II-Änderung gemäß Artikel 10 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission im Rahmen des Verfahrens zur Arbeitsteilung in Übereinstimmung mit Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission (SE/H/xxxx/WS/190) für die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Basiron AC 5 % w/w Gel und 10 % w/w Gel ein, um die Formulierung durch das Ersetzen des Geliermittel-Arzneiträgers Carbomer 940 durch Simulgel 600 PHA (Copolymer aus Acrylamid und Natriumacryloyldimethyltaurat, Isohexadecan, Polysorbat 80, Sorbitanoleat und Wasser) zu ändern. Die Neuformulierung konzentrierte sich zur Verbesserung der physikalischen Stabilität auf das Geliermittel, um die Haltbarkeit des Arzneimittels in Ländern der Zone 4 zu verlängern, wo der Viskositätswert aufgrund der höheren Temperatur tendenziell abnimmt.

Referenzbehörde für das Verfahren zur Arbeitsteilung ist Schweden.

Die relevanten Behörden der betroffenen Genehmigungen für das Inverkehrbringen sind: AT, BE, DE, DK, ES, FI, FR, IE, IT, LU, NL, NO, PT.

Das Verfahren zur Arbeitsteilung SE/H/xxxx/WS/190 wurde am 20. Januar 2018 eingeleitet.

Die Niederlande erhob den Einwand, dass eine potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit bestehe. Das Verfahren wurde am 21. August 2018 von Schweden gemäß Artikel 13 Absatz 1 Unterabsatz 1 der Verordnung EG Nr. 1234/2008 an die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) verwiesen.

Tag 60 des Verfahrens der CMDh war der 25. Oktober 2018. Es konnte bis zu diesem Zeitpunkt keine Einigung unter den Mitgliedstaaten erzielt werden. Schweden benachrichtigte daher die Europäische Arzneimittel-Agentur am 26. Oktober 2018 über eine Befassung gemäß Artikel 13 der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP

Die Änderung bezieht sich auf eine Änderung der Formulierung von Basiron, um das Geliermittel Carbomer 940 durch Simulgel 600 PHA (Copolymer aus Acrylamid und Natriumacryloyldimethyltaurat, Isohexadecan, Polysorbat 80, Sorbitanoleat und Wasser) zu ersetzen. Die Begründung für die Änderung der Formulierung lautete, dass somit die Haltbarkeit des Arzneimittels in Ländern der Zone 4 verlängert werden würde. Der CHMP stellte fest, dass gemäß den ICH-Qualitätsrichtlinien keiner der Mitgliedstaaten der EU als Land der Zone 4 gilt.

Gemäß der Leitlinie zu den klinischen Anforderungen für lokal angewendete, lokal wirkende Arzneimittel mit bekannten Bestandteilen (EMA CPMP/EWP/239/95) sind klinische Daten prinzipiell notwendig, um die therapeutische Äquivalenz zwischen zwei Arzneimitteln nachzuweisen. Bei Fehlen klinischer Daten können validierte, nicht-klinische Modelle akzeptiert werden. Allerdings wurden zur Unterstützung dieses Antrags weder klinische Daten noch validierte, nicht-klinische Daten eingereicht.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führte zwei In-vitro-Studien durch, die zeigten, dass Unterschiede bei der resorbierten Dosis (35 % niedrigere resorbierte Dosis) und weniger signifikante Unterschiede bei den penetrierten Dosen bestehen. Da die Tests jedoch für die therapeutische Situation nicht validiert wurden, ist die klinische Relevanz der Testergebnisse unklar. Die klinische Signifikanz der beobachteten Unterschiede kann nicht ermittelt werden, da die Kriterien für die ausgewählten Grenzen für eine Nichtunterlegenheit nicht angemessen begründet wurden. Daher können diese Ergebnisse die Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Formulierung nicht unterstützen.

Darüber hinaus war der CHMP der Auffassung, dass die eingereichten In-vitro-Studien verschiedene methodische Einschränkungen aufwiesen, einschließlich des Fehlens einer positiven Kontrolle, der Dauer und der hohen Heterogenität unter den Spendern.

Wie in der wissenschaftlichen Literatur¹ dokumentiert, können Änderungen an der qualitativen Zusammensetzung halbfester topischer Formulierungen Auswirkungen auf die Freisetzung des Wirkstoffs und die Wirksamkeit des topischen Arzneimittels haben. Die Änderung an der Zusammensetzung durch das Ersetzen des Geliermittels kann nicht per se als unbedeutend verstanden werden. Die verfügbaren Daten aus In-vitro-Tests werden nicht als geeignet erachtet, um die klinischen Auswirkungen dieser Neuformulierung vollständig zu erklären.

Sicherheitsdaten des neuen Geliermittels Simulgel 600 PHA wurden 2008 für Epiduo 0,1 %, das Adapalen 0,1 % und Benzoylperoxid 2,5 % in einer Simulgel 600 PHA enthaltenden Trägersubstanz enthält, bewertet. In den klinischen Studien, die zur Unterstützung von Epiduo Gel durchgeführt wurden, wurden etwa 2 500 Studienteilnehmer im Alter über 9 Jahren Simulgel 600 PHA ausgesetzt. Es können Unterschiede bei der Resorption und Stabilität des Wirkstoffes zwischen Epiduo und der neuen Formulierung von Basiron bestehen, die angesichts des Fehlens entsprechender Daten für Basiron nicht ermittelt werden können. Unter Berücksichtigung der qualitativen und quantitativen Unterschiede zwischen Epiduo Gel und Basiron in der Neuformulierung kann beruhend auf den vorgelegten Daten nicht geschlussfolgert werden, dass die Daten von Epiduo Gel auf Basiron AC in der Neuformulierung extrapoliert werden können.

Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass die eingereichten Daten nicht ausreichen, um die therapeutische Äquivalenz der neuen und der derzeit auf dem Markt befindlichen Formulierung nachzuweisen. Daher kann die Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels in der Neuformulierung nicht als nachgewiesen erachtet werden.

Begründung der Stellungnahme des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 13 der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008.
- Der Ausschuss berücksichtigte alle vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Daten zur Unterstützung der qualitativen Typ-II-Änderung für die Basiron AC Gele 5 % w/w und 10 % w/w.
- Der Ausschuss überprüfte die verfügbaren Daten, die zur Unterstützung der Neuformulierung des neuen Geliermittel-Arzneiträger Simulgel 600 PHA enthaltenden Basirons eingereicht wurden.
- Der Ausschuss stellte fest, dass die In-vitro-Tests auf Unterschiede zwischen der auf dem Markt befindlichen Formulierung und der neu vorgeschlagenen, das neue Geliermittel Simulgel 600 PHA enthaltenden Formulierung hinweisen. Darüber hinaus stellte der Ausschuss fest, dass die verwendeten In-vitro-Tests nicht für die therapeutische Situation validiert waren und verschiedene methodische Einschränkungen aufwiesen. Die klinische Relevanz der Testergebnisse konnte daher nicht ermittelt werden.

¹ Mohamed 2004 n7 Mohamed MI. Optimisation of chlorphenesin emulgel formulation AAPS Journal 6 (2004) 3;81-87

- Der Ausschuss nahm das Fehlen klinischer Daten für Basiron und zugehörige Bezeichnungen, die mit dem neu formulierten, den neuen Geliermittel-Arzneiträger Simulgel 600 PHA enthaltenden Arzneimittel erstellt wurden, zur Kenntnis.
- Der Ausschuss berücksichtigte die unterstützenden klinischen Daten eines anderen Arzneimittels, das Benzoylperoxid 2,5 % in Kombination mit Adapalen 0,1 % in einer Simulgel 600 PHA enthaltenden Trägersubstanz enthält, und gelangte zu dem Schluss, dass die Daten der Basiron AC Gele 5 % w/w und 10 % w/w in der Neuformulierung angesichts der qualitativen und quantitativen Unterschiede zwischen den Basiron AC Gelen 5 % w/w und 10 % w/w und dem anderen Arzneimittel nicht aus dem Dossier des anderen Arzneimittels extrapoliert werden können.
- Nach Beurteilung aller Daten war der Ausschuss der Ansicht, dass die verfügbaren Daten nicht ausreichen, um die therapeutische Äquivalenz der neuen und der derzeit auf dem Markt befindlichen Formulierung nachzuweisen. Daher kann die Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels in der Neuformulierung nicht als nachgewiesen erachtet werden. Somit wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis des neu formulierten Arzneimittels als negativ erachtet.

empfiehlt der Ausschuss daher die Versagung der Änderung bezüglich des Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen der in Anhang I der Stellungnahme des CHMP aufgeführten Arzneimittel.