

**Приложение II**  
**Научни заключения**

## Научни заключения

На 1 декември 2017 г. Galderma Nordic AB подава заявление за промени от тип II на качеството в съответствие с член 10, параграф 1 от Регламент (ЕО) № 1234/2008 на Комисията в рамките на процедурата за разделяне на работата в съответствие с член 20 от Регламент (ЕО) № 1234/2008 на Комисията (SE /H/xxxx/WS/190) за разрешенията за употреба за Basiron AC 5 % т/т гел и 10 % т/т гел за промяна на лекарствената форма чрез замяна на желиращия агент, използван като помощно вещество, Carbomer 940 със Simulgel 600 PHA (акриламид/натрий акрилодиметилтаурат кополимер, изохексадекан, полисорбат 80, сорбитан олеат и вода). Преформулирането се фокусира върху желиращия агент за подобряване на физическата стабилност с цел удължаване на срока на годност на продуктите в държавите от зона IV, където стойността на вискозитета има тенденция да намалява поради по-високата температура.

Референтният орган за процедурата за разделяне на работата е Швеция.

Съответните органи на засегнатите разрешения за употреба са: AT, BE, DE, DK, ES, FI, FR, IE, IT, LU, NL, NO, PT.

Процедурата за разделяне на работата SE/H/xxxx/WS/190 започва на 20 януари 2018 г.

Потенциален сериозен риск за общественото здраве е повдигнат от Нидерландия. На 21 август 2018 г. Швеция сезира Координационната група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура — лекарствени продукти за хуманна употреба (CMDh), съгласно член 13, параграф 1 от Регламент (ЕО) № 1234/2008.

Ден 60 от процедурата на CMDh е на 25 октомври 2018 г. и тъй като между държавите членки не е постигнато съгласие на 26 октомври 2018 г., Швеция нотифицира Европейската агенция по лекарствата за сезиране съгласно член 13 от Регламент (ЕО) № 1234/2008.

## Цялостно обобщение на научната оценка на СМР

Промяната е свързана с изменение на лекарствената форма на Basiron с оглед да се замени желиращия агент Carbomer 940 със Simulgel 600 PHA (акриламид/натрий акрилодиметилтаурат кополимер, изохексадекан, полисорбат 80, сорбитан олеат и вода). Обосновката за промяната на лекарствената форма е удължаване на срока на годност на продуктите в страните от зона IV. СМР отбелязва, че съгласно Ръководствата за качество на ICH нито една от държавите — членки на ЕС, не се счита за регион от зона IV.

Съгласно Указанията относно клиничните изисквания за локално прилагани продукти с локално действие, съдържащи известни съставки (ЕМА CPMP/EWP/239/95), клиничните данни по принцип са необходими за установяване на терапевтична еквивалентност между два продукта. При липса на клинични данни могат да бъдат приети неклинични валидирани модели. В подкрепа на това заявление обаче не са представени нито клинични данни, нито валидирани неклинични данни.

ПРУ проведе две проучвания *in-vitro*, които показаха, че има разлики в абсорбираната доза (35 % по-ниска абсорбирана доза) и по-малко значими разлики в проникващите дози. Същевременно, тъй като тестовете не са валидирани за терапевтичната ситуация, клиничната значимост на резултатите от теста е неясна. Клиничната значимост на наблюдаваните разлики не може да се определи, тъй като критериите за избраните неинфериорни граници не са адекватно обосновани и следователно тези резултати не могат да подкрепят ефикасността и безопасността на новата лекарствена форма. Освен това СМР счита, че представените проучвания *in-vitro* имат няколко методологични ограничения, включително липса на положителна контрола, продължителност и висока хетерогенност сред донорите.

Както е документирано в научната литература,<sup>1</sup> промените в качествения състав на полутвърдата лекарствена форма за локално приложение могат да окажат влияние върху освобождаването на лекарството и ефективността на продуктите за локално приложение. Промяната в състава, дължаща се на заместването на желиращия агент, по същество не може да се счита за незначителна и наличните данни от тестовете *in-vitro* не се считат за подходящи, за да се изясни напълно клиничното въздействие на това преформулиране.

Данните за безопасността на новия желиращ агент Simulgel 600 PHA са оценени през 2008 г. за Epiduo 0,1 %, който съдържа адапален 0,1 % и бензоил пероксид 2,5 % в носител, съдържащ Simulgel 600 PHA. В клиничните изпитвания, проведени в подкрепа на Epiduo гел, приблизително 2500 лица на възраст над 9 години са били изложени на Simulgel 600 PHA. Възможно е да има разлики в абсорбцията и стабилността на активното вещество между Epiduo и новата лекарствена форма на Basiron, което не може да бъде определено при липсата на съответни данни за Basiron. Като се вземат предвид качествените и количествените разлики между Epiduo гел и преформулирания Basiron, не може да се заключи, че данните от Epiduo гел могат да бъдат екстраполирани за новата лекарствена форма на Basiron AC.

CHMP заключава, че подадените данни не са достатъчни, за да се демонстрира терапевтична еквивалентност на новата и понастоящем предлаганата на пазара лекарствена форма. Следователно безопасността и ефикасността на преформулирания продукт не могат да се считат за установени.

### **Основания за становището на CHMP**

Като се има предвид, че:

- Комитетът взема предвид сезирането по член 13 от Регламент (ЕО) № 1234/2008;
- Комитетът разглежда съвкупността от данните, подадени от ПРУ в подкрепа на промяна от тип II на качеството, за Basiron AC гелове 5 % т/т и 10 % т/т;
- Комитетът разглежда наличните данни, подадени в подкрепа на новата лекарствена форма на Basiron, съдържаща новото помощно вещество — желиращ агент Simulgel 600 PHA;
- Комитетът отбелязва, че тестовете *in-vitro* са показали разлики между предлаганата на пазара лекарствена форма и новата предложена лекарствена форма, съдържаща новия желиращ агент Simulgel 600 PHA. Освен това Комитетът отбелязва, че използваните тестове *in-vitro* не са валидирани за терапевтичната ситуация и че имат някои методологични ограничения. Клиничното значение на резултатите от теста не може да бъде определено;
- Комитетът отбелязва липсата на клинични данни, получени от преформулирания продукт, съдържащ като помощно вещество желиращия агент Simulgel 600 PHA за Basiron и свързаните с него имена;
- Комитетът разглежда поддържащите клинични данни на друг лекарствен продукт, съдържащ бензоил пероксид 2,5 % в комбинация с адапален 0,1 %, в носител, съдържащ Simulgel 600 PHA, и стигна до заключението, че данните за преформулираните Basiron AC гелове 5 % т/т и 10 % т/т не могат да бъдат екстраполирани от досието на друг продукт с оглед на качествените и количествените разлики между Basiron AC гелове 5 % т/т и 10 % т/т и другия лекарствен продукт;

---

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

- след оценяване на съвкупността от данните Комитетът счита, че наличните данни не са достатъчни, за да се докаже терапевтичната еквивалентност на новата и в момента предлаганата на пазара лекарствена форма. Следователно безопасността и ефикасността на преформулирания продукт не могат да се считат за установени. Следователно съотношението полза/риск на преформулирания лекарствен продукт се счита за неблагоприятно.

Вследствие на това Комитетът препоръчва отказ за промяна на заявлението за разрешаване за употреба за лекарствените продукти, посочени в приложение I към становището на CHMP.