

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Dne 1. prosince 2017 předložila společnost Galderma Nordic AB v souladu s čl. 10 odst. 1 nařízení Komise (ES) č. 1234/2008, v rámci postupu dělby práce v souladu s článkem 20 nařízení Komise (ES) č. 1234/2008 (SE/H/xxxx/WS/190), žádost o změnu typu II týkající se registrace přípravků Basiron AC 5% gel a 10% gel za účelem změny složení, kdy je pomocná látka – gelující činidlo karbomer 940 – nahrazena simulgelem 600 PHA (kopolymer akrylamidu a akryloyldimethyltaurinátu sodného, isohexadekan, polysorbát 80, sorbitan oleát a voda). Změna složení byla zaměřena na gelující činidlo, aby se zlepšila fyzikální stabilita za účelem prodloužení trvanlivosti přípravků v zemích oblasti IV, kde hodnota viskozity klesá v důsledku vyšší teploty.

Referenčním orgánem pro postup dělby práce je Švédsko.

Příslušnými orgány dotčených registrací jsou: AT, BE, DE, DK, ES, FI, FR, IE, IT, LU, NL, NO, PT.

Postup dělby práce SE/H/xxxx/WS/190 byl zahájen dne 20. ledna 2018.

Nizozemsko poukázalo na potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví. Postup byl dne 21. srpna 2018 předložen Švédskem k přezkoumání koordinační skupině pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh) podle čl. 13 odst. 1 pododstavce 1 nařízení ES č. 1234/2008.

60. den postupu skupiny CMDh připadl na 25. října 2018, a jelikož dotčené členské státy nedospěly ke shodě, Švédsko dne 26. října 2018 informovalo Evropskou agenturu pro léčivé přípravky o předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 13 nařízení ES č. 1234/2008.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Tato změna se týká složení přípravku Basiron, v němž má být gelující činidlo karbomer 940 nahrazeno simulgelem 600 PHA (kopolymer akrylamidu a akryloyldimethyltaurinátu sodného, isohexadekan, polysorbát 80, sorbitan oleát a voda). Důvodem této změny složení bylo prodloužení trvanlivosti přípravků v zemích oblasti IV. Výbor CHMP konstatoval, že podle pokynů Mezinárodní konference pro harmonizaci (ICH) týkajících se kvality není žádný z členských států EU považován za region oblasti IV.

Podle Pokynů ke klinickým požadavkům pro lokálně podávané a lokálně působící přípravky, které obsahují známé složky (EMA CPMP/EWP/239/95), jsou pro stanovení terapeutické ekvivalence dvou přípravků v zásadě nezbytné klinické údaje. Pokud klinické údaje neexistují, lze akceptovat neklinické validované modely. Na podporu této žádosti však nebyly předloženy žádné klinické údaje ani validované neklinické údaje.

Držitel rozhodnutí o registraci provedl dvě studie *in vitro*, které ukázaly, že existují rozdíly v absorbované dávce (o 35 % nižší absorbovaná dávka) a méně významné rozdíly v proniknutých dávkách. Nicméně vzhledem k tomu, že zkoušky nebyly validovány pro terapeutickou situaci, klinický význam jejich výsledků je nejasný. Klinický význam pozorovaných rozdílů nelze stanovit, neboť kritéria pro zvolená rozpětí non-inferiority nejsou dostatečně zdůvodněna, a proto tyto výsledky nemohou podpořit účinnost a bezpečnost nového složení. Výbor CHMP dále usoudil, že předložené studie *in vitro* mají několik metodických omezení, mezi něž patří chybějící pozitivní kontrola, doba trvání a vysoká heterogenita mezi dárci.

Jak je doloženo ve vědecké literatuře¹, změny v kvalitativním složení polotuhého topického přípravku mohou mít vliv na uvolňování léčiva a účinnost tohoto topického přípravku. Změnu složení spočívající

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

v nahrazení gelujícího činidla nelze považovat samu o sobě za malou a dostupné údaje ze zkoušek *in vitro* nejsou považovány za vhodné k úplnému objasnění klinického dopadu této změny složení.

Údaje o bezpečnosti nového gelujícího činidla simulgel 600 PHA byly v roce 2008 hodnoceny pro přípravek Epiduo 0,1 %, který obsahuje adapalen 0,1 % a benzoylperoxid 2,5 % ve vehikulu obsahujícím simulgel 600 PHA. V klinických studiích provedených na podporu gelu Epiduo bylo vystaveno působení simulgelu 600 PHA přibližně 2 500 subjektů starších 9 let. Mezi přípravkem Epiduo a novým přípravkem Basiron mohou existovat rozdíly v absorpci a stabilitě léčivé látky, které nelze určit, neboť pro přípravek Basiron neexistují relevantní údaje. Vzhledem ke kvalitativním i kvantitativním rozdílům mezi gelem Epiduo a přípravkem Basiron v novém složení nelze na základě poskytnutých údajů dospět k závěru, že údaje týkající se gelu Epiduo lze extrapolovat na nové složení přípravku Basiron AC.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že předložené údaje nejsou dostatečné k prokázání terapeutické ekvivalence nového a v současné době registrovaného složení. Z tohoto důvodu nelze považovat bezpečnost a účinnost přípravku v novém složení za stanovenou.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že

- výbor zvážil postup přezkoumání podle článku 13 nařízení (ES) č. 1234/2008;
- výbor posoudil veškeré údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci na podporu změny typu II týkající se gelů Basiron AC 5% a 10%;
- výbor posoudil dostupné údaje předložené na podporu nového složení přípravku Basiron obsahujícího novou pomocnou látku – gelující činidlo simulgel 600 PHA;
- výbor konstatoval, že zkoušky *in vitro* ukázaly rozdíly mezi registrovaným a nově navrženým složením obsahujícím nové gelující činidlo simulgel 600 PHA. Výbor dále konstatoval, že použité zkoušky *in vitro* nejsou validovány pro terapeutickou situaci a mají několik metodických omezení. Klinický význam výsledků zkoušky proto nemohl být stanoven;
- výbor poznamenal, že pro přípravek Basiron a související názvy neexistují klinické údaje pro přípravek v novém složení obsahujícím pomocnou látku – gelující činidlo simulgel 600 PHA;
- výbor posoudil podpůrné klinické údaje týkající se jiného léčivého přípravku obsahujícího benzoylperoxid 2,5 % v kombinaci s adapalénem 0,1 % ve vehikulu obsahujícím simulgel 600 PHA a dospěl k závěru, že údaje týkající se gelů Basiron AC 5% a 10% v novém složení nelze extrapolovat z dokumentace jiného přípravku, a to vzhledem ke kvalitativním i kvantitativním rozdílům mezi gely Basiron AC 5% a 10% a jiným léčivým přípravkem;
- po posouzení všech údajů byl výbor toho názoru, že dostupné údaje nejsou dostačující k prokázání terapeutické ekvivalence nového a v současné době registrovaného složení. Z tohoto důvodu nelze považovat bezpečnost a účinnost přípravku v novém složení za stanovenou. Poměr přínosů a rizik léčivého přípravku v novém složení je tudíž považován za nepříznivý.

Výbor proto doporučuje zamítnout změnu podmínek žádosti o registraci léčivých přípravků uvedených v příloze I stanoviska výboru CHMP.