

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Den 1. december 2017 indsendte Galderma Nordic AB en ansøgning om en type II-kvalitetsændring under artikel 10, stk. 1, i Kommissionens forordning (EF) nr. 1234/2008 i henhold til arbejdsdelingsproceduren under artikel 20 i Kommissionens forordning (EF) nr. 1234/2008 (SE/H/xxxx/WS/190) vedrørende markedsføringstilladelse for Basiron AC 5 % w/w gel og 10 % w/w gel med henblik på at ændre formuleringen ved at erstatte geleringsmidlet Carbomer 940 med Simulgel 600 PHA (acrylamidnatrium-acrylodimethyltaurat-copolymer, isohexadecan, polysorbat 80, sorbitanoleat og vand). I den nye formulering fokuseres der på geleringsmidlet for at forbedre den fysiske stabilitet og forlænge produktets opbevaringstid i zone IV-lande, hvor viskositeten typisk falder på grund af højere temperaturer.

Referencemyndigheden for arbejdsdelingsproceduren er Sverige.

De relevante myndigheder for de pågældende markedsføringstilladelser er: AT, BE, DE, DK, ES, FI, FR, IE, IT, LU, NL, NO og PT.

Arbejdsdelingsproceduren SE/H/xxxx/WS/190 blev indledt den 20. januar 2018.

Nederlandene pegede på en potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed. Den 21. august 2018 indbragte Sverige sagen for koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure – lægemidler til mennesker (CMD(h)), jf. artikel 13, stk. 1, første afsnit, i Kommissionens forordning (EF) nr. 1234/2008.

Dag 60 i CMDh-proceduren var den 25. oktober 2018, og da medlemsstaterne ikke kunne nå til enighed, indbragte Sverige sagen for Det Europæiske Lægemiddelagentur den 26. oktober 2018 i henhold til artikel 13 i forordning (EF) nr. 1234/2008.

Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering

Den omhandlede ændring af Basirons formulering har til formål at erstatte geleringsmidlet Carbomer 940 med Simulgel 600 PHA (acrylamidnatrium-acrylodimethyltaurat-copolymer, isohexadecan, polysorbat 80, sorbitanoleat og vand). Begrundelsen for at ændre formuleringen er at forlænge produktets opbevaringstid i zone IV-lande. CHMP bemærkede, at ifølge ICH-retningslinjerne for kvalitet kan ingen af EU-medlemsstaterne anses for at være en zone IV-region.

Ifølge vejledningen om kliniske krav til produkter med kendte indholdsstoffer, der anvendes og virker lokalt (EMA CPMP/EWP/239/95), er kliniske data principielt nødvendige for at fastslå terapeutisk ækvivalens mellem to produkter. I fravær af kliniske data kan ikke-kliniske validerede modeller accepteres. I forbindelse med denne ansøgning er der imidlertid hverken indsendt kliniske data eller validerede ikke-kliniske data.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har gennemført to *in vitro*-studier, der viser, at der er forskelle i den absorberede dosis (35 % lavere absorberet dosis) og mindre signifikante forskelle i de indtrængte doser. Da testene imidlertid ikke var valideret til den terapeutiske situation, er testresultaternes kliniske relevans uklar. Den kliniske signifikans af de observerede forskelle kan ikke fastslås, da kriterierne for de valgte noninferioritetsmarginer ikke er tilstrækkeligt begrundet. Resultaterne kan derfor ikke understøtte virkningen og sikkerheden ved den nye formulering. Derudover vurderer CHMP, at de fremlagte *in vitro*-studier har flere metodemæssige begrænsninger, herunder fravær af en positiv kontrol, varigheden samt høj heterogenitet blandt donorerne.

Som det er dokumenteret i den videnskabelige litteratur¹, kan ændringer i den kvalitative sammensætning af halvfaste topiske formuleringer have betydning for lægemiddelfrigivelsen og virkningen af topiske produkter. Den sammensætningsændring, der sker ved udskiftning af geleringsmidlet, kan i sig selv ikke anses som mindre væsentlig, og de tilgængelige data fra *in vitro*-test vurderes ikke at være egnede til en fyldestgørende belysning af den kliniske betydning af den nye formulering.

Sikkerhedsdataene for det nye geleringsmiddel Simulgel 600 PHA blev vurderet i 2008 for Epiduo 0,1 %, som indeholder adapalen 0,1 %, og benzoylperoxid 2,5 %, i et vehikel indeholdende Simulgel 600 PHA. I de kliniske studier, der blev gennemført til understøttelse af Epiduo-gelen, blev ca. 2.500 patienter over 9 år eksponeret for Simulgel 600 PHA. Der kan være forskelle i absorption og stabilitet for det aktive stof mellem Epiduo-formuleringen og den nye Basiron-formulering, som ikke kan fastslås i fravær af relevante data for Basiron. I betragtning af de kvalitative og kvantitative forskelle mellem Epiduo-gel og den nye Basiron-formulering kan det ud fra de fremlagte data ikke konkluderes, at dataene fra Epiduo-gel kan ekstrapoleres til den nye Basiron AC-formulering.

CHMP vurderer, at de fremlagte data ikke er tilstrækkelige til at påvise terapeutisk ækvivalens mellem den nye og den aktuelt markedsførte formulering. Den nye formuleringens sikkerhed og virkning anses derfor ikke for at være påvist.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Udtalelsen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget har behandlet indbringelsen i henhold til artikel 13 i forordning (EF) nr. 1234/2008.
- Udvalget har gennemgået alle de data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremlagt til understøttelse af en type II-kvalitetsændring for Basiron AC gel 5 % w/w og 10 % w/w.
- Udvalget har gennemgået de tilgængelige data, der er fremlagt til understøttelse af den nye Basiron-formulering indeholdende det nye geleringsmiddel-hjælpestof Simulgel 600 PHA.
- Udvalget bemærker, at *in vitro*-testene har vist forskelle mellem den markedsførte formulering og den nye formulering indeholdende geleringsmidlet Simulgel 600 PHA. Udvalget bemærker desuden, at de anvendte *in vitro*-test ikke var valideret til den terapeutiske situation, og at der var flere metodemæssige begrænsninger. Den kliniske relevans af testresultaterne kan derfor ikke fastslås.
- Udvalget bemærker, at der ikke er genereret kliniske data vedrørende det reformulerede produkt indeholdende geleringsmidlet Simulgel 600 PHA for Basiron og relaterede navne.
- Udvalget har gennemgået de understøttende kliniske data fra et andet lægemiddel med indhold af benzoylperoxid 2,5 % i kombination med adapalen 0,1 %, i et vehikel indeholdende Simulgel 600 PHA, og vurderer, at dataene fra den reformulerede Basiron AC gel 5 % w/w og 10 % w/w ikke kan ekstrapoleres fra dataene for et andet lægemiddel, jf. de kvalitative og kvantitative forskelle mellem Basiron AC gel 5 % w/w og 10 % w/w og det andet lægemiddel.
- Efter at have gennemgået alle dataene vurderer udvalget, at de tilgængelige data ikke er tilstrækkelige til at påvise terapeutisk ækvivalens mellem den nye og den aktuelt markedsførte formulering. Den nye formuleringens sikkerhed og virkning anses derfor ikke for at være påvist. Benefit/risk-forholdet for det reformulerede lægemiddel vurderes derfor at være ugunstigt.

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

Udvalget anbefaler følgelig afslag på ansøgningen om ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse for de lægemidler, der er anført i bilag I til CHMP's udtalelse.