

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Την 1η Δεκεμβρίου 2017, η Galderma Nordic AB υπέβαλε αίτηση τροποποίησης ποιότητας τύπου II, σύμφωνα με το άρθρο 10 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1234/2008 της Επιτροπής, στο πλαίσιο της διαδικασίας συνεργασίας κατ' εφαρμογή του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1234/2008 της Επιτροπής (SE/H/xxxx/WS/190), για τις άδειες κυκλοφορίας των σκευασμάτων γέλης Basiron AC 5% κατά βάρος και 10% κατά βάρος προτείνοντας την τροποποίηση του σκευάσματος μέσω της αντικατάστασης του πηκτωματογόνου παράγοντα, ήτοι του εκδόχου Carbomer 940, με το Simulgel 600 PHA (συμπολυμερές ακρυλαμίδης και ακρυλοδιμεθυλο-ταυρικού νατρίου, ισοδεκαεξάνιο, πολυσορβικό 80, ολεϊκός εστέρας σορβιτάνης και ύδωρ). Η τροποποίηση του σκευάσματος επικεντρώθηκε στον πηκτωματογόνο παράγοντα προκειμένου να βελτιωθεί η φυσική σταθερότητα των προϊόντων, με απώτερο στόχο την παράταση της διάρκειας ζωής τους στις χώρες της Ζώνης 4 όπου η τιμή ιξώδους τείνει να μειώνεται λόγω των υψηλότερων θερμοκρασιών.

Η αρχή αναφοράς για τη διαδικασία συνεργασίας είναι η Σουηδία.

Οι αρμόδιες αρχές για τις υπό εξέταση άδειες κυκλοφορίας είναι οι εξής: AT, BE, DE, DK, ES, FI, FR, IE, IT, LU, NL, NO, PT.

Η διαδικασία συνεργασίας SE/H/xxxx/WS/190 ξεκίνησε στις 20 Ιανουαρίου 2018.

Οι Κάτω Χώρες διατύπωσαν το ενδεχόμενο σοβαρού κινδύνου για τη δημόσια υγεία. Η διαδικασία παραπέμφθηκε από τη Σουηδία στη συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh) βάσει του άρθρου 13 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1234/2008 στις 21 Αυγούστου 2018.

Η Ημέρα 60 της διαδικασίας της CMDh ήταν η 25η Οκτωβρίου 2018 και δεδομένου ότι δεν στάθηκε δυνατή η επίτευξη συμφωνίας μεταξύ των κρατών μελών, η Σουηδία κοινοποίησε στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων στις 26 Οκτωβρίου 2018 την κίνηση παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 13 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1234/2008.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της CHMP

Η υπό εξέταση τροποποίηση αφορά την αλλαγή της σύνθεσης του Basiron με στόχο την αντικατάσταση του πηκτωματογόνου παράγοντα Carbomer 940 με το Simulgel 600 PHA (συμπολυμερές ακρυλαμίδης και ακρυλοδιμεθυλο-ταυρικού νατρίου, ισοδεκαεξάνιο, πολυσορβικό 80, ολεϊκός εστέρας σορβιτάνης και ύδωρ). Το σκεπτικό για την τροποποίηση της σύνθεσης ήταν η παράταση της διάρκειας ζωής των προϊόντων στις χώρες της Ζώνης 4. Η CHMP επισήμανε ότι, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της Διεθνούς Διάσκεψης Εναρμόνισης (ICH) για την ποιότητα, κανένα από τα κράτη μέλη της ΕΕ δεν συγκαταλέγεται στις χώρες της Ζώνης 4.

Σύμφωνα με το επεξηγηματικό σημείωμα για τις κλινικές απαιτήσεις όσον αφορά τα προϊόντα τοπικής εφαρμογής και τα προϊόντα τοπικής δράσης που περιέχουν γνωστά συστατικά (EMA CPMP/EWP/239/95), για τον καθορισμό της θεραπευτικής ισοδυναμίας μεταξύ δύο προϊόντων απαιτούνται κατ' αρχήν κλινικά δεδομένα. Ελλείπει κλινικών δεδομένων, μπορούν να γίνουν αποδεκτά επικυρωμένα μη κλινικά μοντέλα. Ωστόσο, προς στήριξη της υπό εξέταση αίτησης δεν έχουν υποβληθεί ούτε κλινικά δεδομένα ούτε επικυρωμένα μη κλινικά δεδομένα.

Ο ΚΑΚ διενέργησε δύο *in-vitro* μελέτες οι οποίες κατέδειξαν διαφορές στην απορρόφηση της δόσης (35% χαμηλότερη απορρόφηση της δόσης) και λιγότερο σημαντικές διαφορές στην ποσότητα διείσδυσης. Ωστόσο, δεδομένου ότι οι δοκιμές δεν έχουν επικυρωθεί για τη θεραπευτική ένδειξη, η κλινική συνάφεια των αποτελεσμάτων των δοκιμών δεν είναι σαφής. Η κλινική σημασία των διαφορών που παρατηρήθηκαν δεν μπορεί να προσδιοριστεί διότι τα κριτήρια για τα επιλεγμένα περιθώρια μη

κατωτερότητας δεν έχουν αιτιολογηθεί επαρκώς και, άρα, τα εν λόγω αποτελέσματα δεν μπορούν να τεκμηριώσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του νέου σκευάσματος. Επιπροσθέτως, η CHMP έκρινε ότι οι υποβληθείσες *in-vitro* μελέτες παρουσίαζαν ορισμένους μεθοδολογικούς περιορισμούς, συμπεριλαμβανομένης της απουσίας θετικού μάρτυρα, της διάρκειας, και της υψηλής ετερογένειας μεταξύ των δοτών.

Όπως τεκμηριώνεται στην επιστημονική βιβλιογραφία,¹ αλλαγές στην ποιοτική σύνθεση ενός ημιστερεού σκευάσματος τοπικής χρήσης ενδέχεται να επηρεάσουν την ελευθέρωση του φαρμάκου και την αποτελεσματικότητα των προϊόντων τοπικής χρήσης. Η αλλαγή στη σύνθεση λόγω της αντικατάστασης του πηκτωματογόνου παράγοντα δεν μπορεί να θεωρηθεί ελάσσονος σημασίας καθεαυτή, τα δε διαθέσιμα στοιχεία από *in-vitro* δοκιμές δεν θεωρούνται κατάλληλα ώστε να διευκρινιστεί πλήρως η κλινική επίδραση της εν λόγω τροποποιημένης σύνθεσης.

Τα δεδομένα για την ασφάλεια του νέου πηκτωματογόνου παράγοντα Simulgel 600 PHA αξιολογήθηκαν το 2008 για το Eriduo 0,1%, το οποίο περιέχει 0,1% αδαπαλένη και 2,5% υπεροξειδίου του βενζολίου σε φορέα που περιέχει Simulgel 600 PHA. Στο πλαίσιο των κλινικών μελετών που διενεργήθηκαν προς στήριξη της γέλης Eriduo, περίπου 2500 υποκείμενα ηλικίας άνω των 9 ετών εκτέθηκαν στο Simulgel 600 PHA. Υπάρχουν ενδεχομένως διαφορές στην απορρόφηση και τη σταθερότητα της δραστικής ουσίας μεταξύ του Eriduo και του νέου σκευάσματος Basiron οι οποίες δεν μπορούν να προσδιοριστούν ελλείψει συναφών δεδομένων για το Basiron. Έχοντας υπόψη τις ποιοτικές και ποσοτικές διαφορές μεταξύ της γέλης Eriduo και του Basiron με τροποποιημένη σύνθεση δεν μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα, βάσει των υποβληθέντων στοιχείων, ότι τα δεδομένα για τη γέλη Eriduo μπορούν να παρεκταθούν στο νέο σκευάσμα Basiron AC.

Η CHMP έκρινε ότι τα υποβληθέντα στοιχεία δεν επαρκούν για να καταδειχθεί η θεραπευτική ισοδυναμία μεταξύ του νέου και του ήδη εγκεκριμένου σκευάσματος. Ως εκ τούτου, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του προϊόντος με τροποποιημένη σύνθεση δεν έχει τεκμηριωθεί.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την CHMP

Εκτιμώντας ότι

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 13 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1234/2008.
- Η επιτροπή εξέτασε το σύνολο των στοιχείων που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ προς στήριξη της τροποποίησης ποιότητας τύπου II για τα προϊόντα γέλης Basiron AC 5% κατά βάρος και 10% κατά βάρος
- Η επιτροπή επανεξέτασε τα διαθέσιμα στοιχεία που υποβλήθηκαν προς στήριξη του νέου σκευάσματος Basiron το οποίο περιέχει ως νέο πηκτωματογόνο παράγοντα το έκδοχο Simulgel 600 PHA
- Η επιτροπή επισήμανε ότι οι *in-vitro* δοκιμές κατέδειξαν διαφορές μεταξύ του εγκεκριμένου σκευάσματος και του νέου προτεινόμενου σκευάσματος που περιέχει τον νέο πηκτωματογόνο παράγοντα Simulgel 600 PHA. Επιπροσθέτως, η επιτροπή σημείωσε ότι οι *in-vitro* δοκιμές που χρησιμοποιήθηκαν δεν ήταν επικυρωμένες για τη θεραπευτική ένδειξη και παρουσίαζαν ορισμένους μεθοδολογικούς περιορισμούς. Ως εκ τούτου, τα κλινικά αποτελέσματα των δοκιμών δεν θεωρούνται συναφή.

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

- Η επιτροπή επισήμανε την απουσία κλινικών δεδομένων για το προϊόν με την τροποποιημένη σύνθεση, δηλαδή για το Basiron και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του, το οποίο περιέχει ως πηκτωματογόνο παράγοντα το έκδοχο Simulgel 600 PHA.
- Η επιτροπή εξέτασε τα υποστηρικτικά κλινικά δεδομένα ενός άλλου φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει υπεροξειδίο του βενζολίου 2,5% σε συνδυασμό με αδαπαλένη 0,1%, σε φορέα που περιέχει Simulgel 600 PHA, και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα δεδομένα της τροποποιημένης σύνθεσης των σκευασμάτων γέλης Basiron AC 5% κατά βάρος και 10% κατά βάρος δεν μπορούν να παρεκταθούν από τον φάκελο ενός άλλου προϊόντος, λόγω των ποιοτικών και ποσοτικών διαφορών μεταξύ των σκευασμάτων γέλης Basiron AC 5% κατά βάρος και 10% κατά βάρος και του άλλου φαρμακευτικού προϊόντος.
- Κατόπιν αξιολόγησης του συνόλου των δεδομένων, η επιτροπή έκρινε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα δεν επαρκούν για να καταδειχθεί η θεραπευτική ισοδυναμία μεταξύ του νέου και του ήδη εγκεκριμένου σκευάσματος. Ως εκ τούτου, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του προϊόντος με τροποποιημένη σύνθεση δεν έχει τεκμηριωθεί. Συνεπώς, η σχέση οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος με τροποποιημένη σύνθεση κρίνεται αρνητική.

Ως εκ τούτου, η επιτροπή εισηγείται την απόρριψη της τροποποίησης των όρων της αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στο παράρτημα Ι της γνωμοδότησης της CHMP.