

Anexo II

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

El 1 de diciembre de 2017, Galderma Nordic AB presentó una solicitud de modificación de tipo II relativa a la calidad, de conformidad con el artículo 10, apartado 1 del Reglamento de la Comisión (CE) n.º 1234/2008 y según el procedimiento de división del trabajo, de acuerdo con el artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 1234/2008 de la Comisión (SE/H/xxxx/WS/190), referente a las autorizaciones de comercialización de Basiron AC 5 % p/p gel y 10 % p/p gel, para modificar la formulación sustituyendo el excipiente gelificante carbómero 940 por Simulgel 600 PHA (copolímero de acrilamida y acriloldimetiltaurato sódico, isohehexadecano, polisorbato 80, sorbitán oleato y agua). La modificación de la formulación se centró en el gelificante para mejorar la estabilidad física con el fin de prolongar el periodo de validez de los productos en los países de la zona IV, donde el valor de viscosidad tiende a disminuir debido a que las temperaturas son más altas.

La autoridad de referencia para el procedimiento de división del trabajo es Suecia.

Las autoridades pertinentes de las autorizaciones de comercialización en cuestión son: AT, BE, DE, DK, ES, FI, FR, IE, IT, LU, NL, NO, PT.

El procedimiento de división del trabajo SE/H/xxxx/WS/190 comenzó el 20 de enero de 2018.

Los Países Bajos plantearon un posible riesgo grave para la salud pública. El 21 de agosto de 2018 el procedimiento fue remitido por Suecia al Grupo de Coordinación para Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados de medicamentos de uso humano (CMDh), en virtud del artículo 13, apartado 1, párrafo 1 del Reglamento (CE) n.º 1234/2008.

El día 60 del procedimiento del CMDh se cumplió el 25 de octubre de 2018 y, dado que no pudo alcanzarse ningún acuerdo entre los Estados miembros, Suecia notificó a la Agencia Europea de Medicamentos el 26 de octubre de 2018 un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 13 del Reglamento CE n.º 1234/2008.

Resumen general de la evaluación científica del CHMP

Esta modificación se refiere a un cambio de formulación de Basiron para sustituir el gelificante carbómero 940 por Simulgel 600 PHA (copolímero de acrilamida y acriloldimetiltaurato sódico, isohehexadecano, polisorbato 80, sorbitán oleato y agua). La justificación del cambio de formulación era ampliar el periodo de validez de los productos en los países de la zona IV. El CHMP señaló que, de conformidad con las directrices sobre calidad de la ICH, ninguno de los Estados miembros de la UE se considera una región en la zona IV.

Según la *Note for Guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents* (CPMP/EWP/239/95 de la EMA), en principio, se necesitan datos clínicos para establecer la equivalencia terapéutica entre dos productos. En ausencia de datos clínicos, pueden aceptarse modelos preclínicos validados. Sin embargo, no se han presentado datos clínicos ni datos preclínicos validados en apoyo de esta solicitud.

El TAC realizó dos estudios *in vitro* que demostraron que había diferencias en la dosis absorbida (dosis absorbida un 35 % menor) y diferencias menos significativas en las dosis penetradas. Sin embargo, dado que los ensayos no se han validado para la situación terapéutica, no se conoce con seguridad la relevancia clínica de los resultados. No es posible determinar la importancia clínica de las diferencias observadas, ya que no se han justificado debidamente los criterios para los márgenes de no inferioridad seleccionados, por lo que estos resultados no pueden respaldar la eficacia y la seguridad de la nueva formulación. Además, el CHMP consideró que los estudios *in vitro* presentados adolecían

de varias limitaciones metodológicas, como la ausencia de un control positivo, la duración y la elevada heterogeneidad entre los donantes.

Como se ha documentado en la literatura científica,¹ los cambios en la composición cualitativa de una formulación tópica semisólida pueden influir en la liberación del fármaco y en la eficacia de los productos tópicos. El cambio en la composición debido a la sustitución del gelificante no se puede considerar de importancia menor *per se*, y los datos disponibles de los ensayos *in vitro* no se consideran adecuados para dilucidar plenamente las consecuencias clínicas de esta modificación de la formulación.

Los datos de seguridad del nuevo gelificante Simulgel 600 PHA se evaluaron en 2008 para Epiduo 0,1 %, que contiene adapaleno al 0,1 % y peróxido de benzoilo 2,5 % en un vehículo con Simulgel 600 PHA. En los estudios clínicos realizados en apoyo del gel Epiduo, alrededor de 2 500 sujetos mayores de 9 años estuvieron expuestos a Simulgel 600 PHA. Puede haber diferencias en la absorción y la estabilidad del principio activo entre la formulación de Epiduo y la nueva formulación de Basiron que no pueden determinarse a falta de datos relevantes de Basiron. Teniendo en cuenta las diferencias cualitativas y cuantitativas entre Epiduo gel y la nueva formulación de Basiron, no puede concluirse a partir de los datos presentados que los datos de Epiduo gel puedan extrapolarse a la nueva formulación de Basiron AC.

El CHMP concluyó que los datos presentados no son suficientes para demostrar la equivalencia terapéutica de la nueva formulación y la comercializada actualmente. Por consiguiente, no puede considerarse establecida la seguridad ni la eficacia del producto reformulado.

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando que:

- El Comité examinó el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 13 del Reglamento (CE) n.º 1234/2008.
- El Comité examinó la totalidad de los datos presentados por el TAC en apoyo de la modificación de tipo II relativa a la calidad para los geles de Basiron AC al 5 % p/p y al 10 % p/p.
- El Comité analizó los datos disponibles presentados en apoyo de la nueva formulación de Basiron que contiene el nuevo gelificante Simulgel 600 PHA como excipiente;
- El Comité observó que los ensayos *in vitro* mostraron diferencias entre la formulación comercializada y la nueva formulación propuesta que contiene el nuevo gelificante Simulgel 600 PHA. Además, el Comité señaló que los ensayos *in vitro* utilizados no habían sido validados para la situación terapéutica y que presentaban varias limitaciones metodológicas. Por tanto, no se pudo determinar la relevancia clínica de los resultados de los ensayos.
- El Comité mencionó la ausencia de datos clínicos generados con el producto reformulado que contiene el excipiente gelificante Simulgel 600 PHA para Basiron y denominaciones asociadas.
- El Comité examinó los datos clínicos de apoyo obtenidos con otro medicamento que contiene peróxido de benzoilo al 2,5 % en combinación con adapaleno al 0,1 % en un excipiente con Simulgel 600 PHA, y concluyó que los datos de los geles reformulados de Basiron AC al 5 % p/p y al 10 % p/p no pueden extrapolarse a partir del expediente del otro producto, teniendo en cuenta

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

las diferencias cualitativas y cuantitativas existentes entre los geles de Basiron AC al 5 % p/p y 10 % y el otro medicamento.

- Tras evaluar la totalidad de los datos, el Comité consideró que los datos disponibles no eran suficientes para demostrar la equivalencia terapéutica entre la nueva formulación y la comercializada actualmente. Por consiguiente, no puede considerarse establecida la seguridad ni la eficacia del producto reformulado. Por tanto, la relación riesgo/beneficio del medicamento reformulado se considera desfavorable.

En consecuencia, el Comité recomienda denegar la modificación de los términos de la solicitud de autorización de comercialización de los medicamentos que figuran en el Anexo I del dictamen del CHMP.