

**II lisa**  
**Teaduslikud järeldused**

## Teaduslikud järeldused

1. detsembril 2017 esitas Galderma Nordic AB komisjoni määruse (EÜ) nr 1234/2008 artikli 10 lõike 1 kohaselt tööjaotuse menetluse raames komisjoni määruse (EÜ) nr 1234/2008 artikli 20 alusel müügiloa muutmise II tüüpi taotluse (SE/H/xxxx/WS/190) Basiron AC 5 massi-% geeli ja 10 massi-% geeli müügilubade kohta, et asendada ravimi koostises olev geelistav abiaine karbomeer 940 abiainega Simulgel 600 PHA (akrüülamiid-naatriumakrüüldimetüültauraatkopoolümeer, isoheksadekaan, polüsorbaat 80, sorbitaanoleaat ja vesi). Ravimi koostise muutmise keskendus geelistava abiaine asendamisele ravimi füüsikalise stabiilsuse parandamiseks ja sellest tulenevalt toodete säilivusaja pikendamisele nendes IV tsooni riikides, kus viskoossus mõnikord väheneb kõrgema temperatuuri tõttu.

Tööjaotuse menetluses oli viiteriik Rootsi.

Asjaomaste müügilubadega seotud asjakohased riigid: AT, BE, DE, DK, ES, FI, FR, IE, IT, LU, NL, NO, PT.

Tööjaotuse menetlus SE/H/xxxx/WS/190 algas 20. jaanuaril 2018.

Madalmaad tõstasid küsimuse, et müügiluba võib ohustada rahvatervist. Rootsi tegi 21. augustil 2018 määruse (EÜ) nr 1234/2008 artikli 13 lõike 1 punkti 1 kohase esildise inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimiserühmale.

Koordineerimiserühma menetluse 60. päev oli 25. oktoober 2018. Et liikmesriigid ei jõudnud kokkuleppele, teatas Rootsi 26. oktoobril 2018 Euroopa Ravimiametile, et on teinud määruse (EÜ) nr 1234/2008 artikli 13 kohase esildise.

## Inimravimite komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

See muudatus käsitleb ravimi Basiron koostise muutmist, et asendada geelistav abiaine karbomeer 940 abiainega Simulgel 600 PHA (akrüülamiid-naatriumakrüüldimetüültauraatkopoolümeer, isoheksadekaan, polüsorbaat 80, sorbitaanoleaat ja vesi). Koostise muutmise eesmärk oli pikendada toodete säilivusaega IV tsooni riikides. Inimravimite komitee märkis, et ICH kvaliteedisuuniste järgi ei ole ükski ELi liikmesriik IV tsooni piirkond.

Teadaolevaid koostisosi sisaldavate paikset manustatavate ja paikset toimivate ravimite kliiniliste nõuete juhendi (EMA CPMP/EWP/239/95) järgi on kliinilisi andmeid põhimõtteliselt vaja, et tõestada kahe toote terapeutiline samaväärsus. Kliiniliste andmete puudumisel võib aktsepteerida ka valideeritud mittekliinilisi mudeleid. Selle taotluse toetuseks ei ole siiski esitatud kliinilisi ega valideeritud mittekliinilisi andmeid.

Müügiloa hoidja tegi kaks *in vitro* uuringut, mis tõendasid, et esinesid imendunud annuse erinevused (imendunud annus oli 35% väiksem) ja läbi naha tunginud annuste vähemtähtsad erinevused. Need testid ei ole raviolukorra jaoks valideeritud ja seepärast on testitulemuste kliiniline asjakohasus ebaselge. Täheldatud erinevuste kliinilist tähtsust ei saa määrata, sest valitud mittehalvemuse piiride kriteeriumid ei ole piisavalt põhjendatud ja seetõttu ei saa need tulemused toetada uue koostisega ravimi efektiivsust ja ohutust. Lisaks leidis inimravimite komitee, et esitatud *in vitro* uuringutel oli mitu metodoloogilist puudust, sealhulgas positiivse kontrolli puudumine, uuringu kestus ja doonorite suur heterogeensus.

Nagu on dokumenteeritud teaduskirjanduses<sup>1</sup>, võib pooltahke ravimvormi kvalitatiivse koostise muutus mõjutada toimeaine vabanemist ja toopiliste ravimite efektiivsust. Geelistava aine asendamisega seotud koostise muudatust ei saa automaatselt käsitleda väikese muudatusena ning olemasolevaid andmeid *in vitro* testidest ei saa pidada sobivateks, et täielikult välja selgitada koostise selle muudatuse kliiniline mõju.

Uue geelistava aine Simulgel 600 PHA ohutusandmeid hinnati 2008. aastal seoses ravimiga Epiduo 0,1%, mis sisaldab 0,1% adapaleeni ja 2,5% bensoüülperoksiidi vehiikulis, mis sisaldab Simulgel 600 PHA-d. Epiduo geeli toetuseks tehtud kliinilistes uuringutes osales ligikaudu 2500 üle 9-aastast, kes puutusid selle raames kokku Simulgel 600 PHA-ga. Toimeaine imendumine ja stabiilsus võib Epiduol ja Basironi uuel ravimvormil olla erinev, mida ei saa määrata Basironi asjakohaste andmete puudumise tõttu. Arvestades Epiduo geeli ja muudetud koostisega Basironi kvalitatiivseid ja kvantitatiivseid erinevusi, ei saa esitatud andmete alusel järeldada, et Epiduo geeli andmeid saab ekstrapoleerida Basiron AC uuele ravimvormile.

Inimravimite komitee järeldas, et esitatud andmed ei ole piisavad, et tõendada uue ja praegu turustatava ravimvormi terapeutilist samaväärsust. Sel põhjusel ei saa muudetud koostisega toote ohutust ja efektiivsust pidada tõestatuks.

### **Inimravimite komitee arvamuse alused**

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas määruse (EÜ) nr 1234/2008 artikli 13 kohast esildist.
- Inimravimite komitee arutas kõiki müügiloa hoidja esitatud andmeid, mis toetavad ravimi Basiron AC 5 massi-% ja 10 massi-% geelide II tüüpi kvaliteedimuudatust.
- Inimravimite komitee vaatas läbi kättesaadavad andmed, mis esitati uut geelistavat abiainet Simulgel 600 PHA-d sisaldava Basironi uue ravimvormi toetuseks.
- Inimravimite komitee märkis, et *in vitro* testid viitasid turustatava ravimvormi ja uue kavandatava, uut geelistavat ainet Simulgel 600 PHA-d sisaldava ravimvormi erinevustele. Komitee märkis ka, et kasutatud *in vitro* testid ei olnud valideeritud selle raviolukorra jaoks ja neil oli mitu metodoloogilist puudust. Seetõttu ei olnud võimalik määrata testi tulemuste kliinilist asjakohasust.
- Inimravimite komitee märkis, et puuduvad kliinilised andmed Basironi ja sarnaste nimetuste uue koostisega ravimvormi kohta, mis sisaldab geelistavat abiainet Simulgel 600 PHA-d.
- Inimravimite komitee arutas toetavaid kliinilisi andmeid muu ravimi kohta, mis sisaldab 2,5% bensoüülperoksiidi kombinatsioonis 0,1% adapaleeniga vehiikulis, mis sisaldab Simulgel 600 PHA-d, ja järeldas, et andmeid uue koostisega Basiron AC 5 massi-% ja 10 massi-% geelide kohta ei ole võimalik ekstrapoleerida muu ravimi andmete põhjal, arvestades Basiron AC 5 massi-% ja 10 massi-% geelide ning muu ravimi kvalitatiivseid ja kvantitatiivseid erinevusi.
- Olles hinnanud kõiki andmeid, oli inimravimite komitee seisukohal, et olemasolevad andmed ei ole piisavad, et täendada uue ja praegu turustatava ravimvormi terapeutilist samaväärsust. Sel põhjusel ei saa muudetud koostisega toote ohutust ja efektiivsust pidada tõestatuks. Sel põhjusel peetakse uue koostisega ravimi kasulikkuse ja riski tasakaalu ebasoodsaks.

---

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

Sellest tulenevalt soovib inimravimite komitee keelduda arvamuse I lisa loetletud ravimite müügiloa taotluse tingimuste muutmisest.