

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Galderma Nordic AB toimitti laatua koskevan tyypin II muutoshakemuksen 1. joulukuuta 2017 komission asetuksen (EY) N:o 1234/2008 10 artiklan 1 kohdan mukaisesti komission asetuksen (EY) N:o 1234/2008 20 artiklan mukaisen työnjakomenettelyn nojalla (SE/H/xxxx/WS/190) Basiron AC 5 % geelin ja 10 % geelin myyntiluvulle koostumuksen muuttamiseksi korvaamalla apuaineena käytetty hyttelöimisaine karbomeeri 940 Simulgel 600 PHA:lla (akryyliamidin ja natriumakryloylidimetyylitauraatin kopolymeeri, isoheksadekaani, polysorbaatti 80, sorbitanioliaatti ja vesi). Uudelleenformuloinnissa keskityttiin hyttelöimisaineen fysikaalisen stabiliteetin parantamiseen, jotta valmisteen kestoaikaa voitaisiin pidentää alueen IV maissa, joissa viskositeetti-arvo yleensä pienenee korkeiden lämpötilojen takia.

Työnjakomenettelyn viiteviranomaisena on Ruotsi.

Kyseisten myyntilupien asiaankuuluvat viranomaiset ovat AT, BE, DE, DK, ES, FI, FR, IE, IT, LU, NL, NO, PT.

Työnjakomenettely SE/H/xxxx/WS/190 aloitettiin 20. tammikuuta 2018.

Alankomaat toi esiin mahdollisen vakavan kansanterveydellisen vaaran. Menettely siirrettiin Ruotsin aloitteesta 21. elokuuta 2018 tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (ihmislääkevalmistajat) (CMDh) käsiteltäväksi asetuksen (EY) N:o 1234/2008 13 artiklan 1 kohdan 1 kappaleen mukaisesti.

Koordinointiryhmän menettelyn päivä 60 oli 25. lokakuuta 2018, ja koska jäsenvaltiot eivät päässeet yksimielisyyteen, Ruotsi ilmoitti Euroopan lääkevirastolle asetuksen (EY) N:o 1234/2008 13 artiklan mukaisesta menettelystä 26. lokakuuta 2018.

Tiivistelmä lääkevalmistekomitean tieteellisestä arvioinnista

Tämä muutos koskee Basironin koostumuksen muuttamista korvaamalla hyttelöimisaine karbomeeri 940 Simulgel 600 PHA:lla (akryyliamidin ja natriumakryloylidimetyylitauraatin kopolymeeri, isoheksadekaani, polysorbaatti 80, sorbitanioliaatti ja vesi). Koostumuksen muutoksen perusteena oli valmisteiden kestoajan pidentäminen alueen IV maissa. Lääkevalmistekomitea totesi, että kansainvälisen harmonisointikonferenssi ICH:n laatuohjeiden mukaan yhdenkään EU:n jäsenvaltion ei katsota kuuluvan alueeseen IV.

Paikallisesti käytettävien ja vaikuttavien ja tunnettuja ainesosia sisältävien valmisteiden kliinisiä vaatimuksia koskevan ohjeistuksen (EMA CPMP/EWP/239/95) mukaan kliinisiä tietoja tarvitaan lähtökohtaisesti kahden valmisteen välisen terapeuttisen vastaavuuden osoittamiseksi. Kliinisten tietojen puuttuessa voidaan hyväksyä ei-kliinisiä validointimalleja. Tämän hakemuksen tueksi ei ole kuitenkaan toimitettu kliinisiä tietoja eikä ei-kliinisiä validointitietoja.

Myyntiluvan haltija teki kaksi *in vitro* -tutkimusta, jotka osoittivat, että eroja oli imeytyneessä annoksessa (35 % pienempi imeytynyt annos) ja vähemmän merkittäviä eroja ihon läpäisseydessä annoksissa. Koska testejä ei ole kuitenkaan validoitu hoitotilanteen osalta, testitulosten kliininen merkitys on epäselvä. Havaittujen erojen kliinistä merkitystä ei voida määrittää, koska valittuja huonommuudettomuusmarginaaleja koskevia kriteerejä ei ole riittävästi perusteltu. Siten näitä tuloksia ei voida käyttää uuden koostumuksen tehon ja turvallisuuden tukena. Lääkevalmistekomitea myös katsoi, että toimitetuissa *in vitro* -tutkimuksissa oli useita metodologisia puutteita, kuten positiivisen kontrollin puuttuminen, kesto ja luovuttajien suuri homogeenisuus.

Kuten tieteellisessä kirjallisuudessa¹ on dokumentoitu, puolikiinteän paikallisesti käytettävän lääkemuodon laadullisen koostumuksen muutokset voivat vaikuttaa lääkeaineen vapautumiseen ja paikallisesti käytettävien valmisteiden tehoon. Hyytelöimisaineen vaihdosta johtuvaa koostumuksen muutosta ei voida sinänsä pitää vähäisenä eivätkä *in vitro*-testeistä saadut tiedot sovellu täysin selvittämään tämän uudelleen formuloinnin kliinistä vaikutusta.

Uuden hyytelöimisaineen Simulgel 600 PHA:n turvallisuustietoja on arvioitu vuonna 2008 Epiduo 0,1 % -valmisteen osalta. Valmiste sisältää adapaleenia 0,1 % ja bentsoyyliperoksidia 2,5 % Simulgel 600 PHA:ta sisältävässä vehikkelissä. Epiduo-geelin tueksi tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa noin 2500 yli 9-vuotiasta tutkittavaa altistettiin Simulgel 600 PHA:lle. Vaikuttavan aineen imeytymisessä ja stabiliteetissa saattaa olla eroja Epiduon ja Basironin uuden koostumuksen välillä. Näitä eroja ei voida määrittää, koska asiaankuuluvat tiedot Basironista puuttuvat. Kun otetaan huomioon Epiduo-geelin ja uudelleen formuloidun Basironin väliset laadulliset ja määrälliset erot, annettujen tietojen perusteella Epiduo-geelin tietoja ei ole mahdollista ekstrapoloida Basiron AC:n uuteen koostumukseen.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että toimitetut tiedot eivät olleet riittäviä osoittamaan uuden ja nykyisin markkinoilla olevan koostumuksen terapeuttista vastaavuutta. Siksi uudelleenformuloidun valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei voida pitää osoitettuna.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea arvioi asetuksen (EY) N:o 1234/2008 13 artiklan mukaisen menettelyn.
- Komitea arvioi kaikki tiedot, jotka myyntiluvan haltija oli toimittanut Basiron AC 5 % ja 10 % geelien laatua koskevan tyypin II muutoksen tueksi.
- Komitea arvioi saatavilla olevat tiedot, jotka oli toimitettu Basironin uuden koostumuksen tueksi. Tämä sisälsi uutta apuainetta käytettyä hyytelöimisainetta Simulgel 600 PHA:ta.
- Komitea totesi, että *in vitro*-testit osoittivat markkinoilla olevan koostumuksen ja uuden ehdotetun uutta hyytelöimisainetta Simulgel 600 PHA:ta sisältävän koostumuksen välillä olevan eroja. Komitea myös totesi, että käytettyjä *in vitro*-testejä ei ollut validoitu hoitotilanteen osalta ja että niissä oli useita metodologisia puutteita. Siksi testien kliinistä merkitystä ei voitu määrittää.
- Komitea totesi kliinisten tietojen puuttumisen Basironin ja muiden kauppanimien uudelleenformuloidusta valmisteesta, joka sisältää apuainetta käytettyä hyytelöimisainetta Simulgel 600 PHA:ta.
- Komitea arvioi tukea antavat kliiniset tiedot toisesta lääkevalmisteesta, joka sisältää bentsoyyliperoksidia 2,5 % yhdessä adapaleenin 0,1 % kanssa Simulgel 600 PHA:ta sisältävässä vehikkelissä, ja katsoi, ettei uudelleenformuloitujen Basiron AC 5 % ja 10 % geelien tietoja voitu ekstrapoloida toisen valmisteen aineistosta, koska Basiron AC 5 % ja 10 % geelien ja kyseisen toisen valmisteen välillä on laadullisia ja määrällisiä eroja.
- Arvioituaan kaikki tiedot komitean näkemys oli se, että saatavilla olevat tiedot eivät olleet riittäviä osoittamaan uuden ja nykyisin markkinoilla olevan koostumuksen terapeuttista vastaavuutta. Siksi uudelleenformuloidun valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei voida pitää osoitettuna. Tämän johdosta uudelleenformuloidun valmisteen riski-hyötysuhteen ei katsota olevan suotuisa.

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

Näin ollen komitea suosittelee myyntiluvan ehtojen muuttamisen epäämistä lääkevalmistekomitean lausunnon liitteessä I mainituille lääkevalmisteille.