

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Dana 1. prosinca 2017. tvrtka Galderma Nordic AB podnijela je zahtjev za kvalitativnom izmjenom tipa II u skladu s člankom 10. stavkom 1. Uredbe Komisije (EZ) br. 1234/2008 u okviru postupka podjele rada u skladu s člankom 20. Uredbe Komisije (EZ) 1234/2008 (SE/H/xxxx/WS/190) za odobrenja za stavljanje u promet gelova Basiron AC s 5 % masenog udjela i Basiron AC s 10 % masenog udjela radi promjene formulacije na način da se sredstvo za želiranje, pomoćna tvar Carbomer 940 zamijeni sredstvom za želiranje Simulgel 600 PHA (akrilamid – natrijev akrilodimetiltaurat kopolimer, izoheksadekan, polisorbitat 80, sorbitan oleat i voda). Promjena formulacije odnosila se na sredstvo za želiranje kako bi se poboljšala fizička stabilnost i time produljio rok trajanja lijeka u zemljama zone IV. u kojima vrijednost viskoznosti ima tendenciju smanjenja zbog više temperature.

Referentno tijelo za postupak podjele rada je Švedska.

Relevantna tijela za predmetna odobrenja za stavljanje lijeka u promet su: AT, BE, DE, DK, ES, FI, FR, IE, IT, LU, NL, NO, PT.

Postupak podjele rada SE/H/xxxx/WS/190 započeo je 20. siječnja 2018.

Nizozemska je istaknula potencijalan ozbiljan rizik za javno zdravlje. Švedska je 21. kolovoza 2018. uputila postupak Koordinacijskoj grupi za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh), u skladu s člankom 13. stavkom 1. Uredbe EZ br. 1234/2008.

Šezdeseti dan postupka pri CMDh-u bio je 25. listopada 2018. i s obzirom na to da nije bilo moguće postići sporazum među državama članicama, Švedska je 26. listopada 2018. obavijestila Europsku agenciju za lijekove o arbitražnom postupku u skladu s člankom 13. Uredbe EZ br. 1234/2008.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene CHMP-a

Ova izmjena odnosi se na promjenu formulacije za gel Basiron kako bi se sredstvo za želiranje Carbomer 940 zamijenilo sredstvom Simulgel 600 PHA (akrilamid – natrijev akrilodimetiltaurat kopolimer, izoheksadekan, polisorbitat 80, sorbitan oleat i voda). Razlog za promjenu formulacije bio je produljenje roka trajanja lijeka u zemljama zone IV. CHMP je napomenuo da se prema smjernicama ICH-a o kvaliteti nijedna država članica EU-a ne smatra područjem u zoni IV.

U skladu s Uputama za smjernice o kliničkim zahtjevima za lijekove s lokalnim djelovanjem koji se primjenjuju lokalno i sadrže poznate sastojke (EMA CPMP/EWP/239/95), za utvrđivanje terapijske ekvivalencije između dva lijeka u načelu su potrebni klinički podatci. U nedostatku kliničkih podataka mogu se prihvatiti neklinički provjereni modeli. Međutim, u prilog ovom zahtjevu nisu dostavljeni ni klinički podatci ni provjereni neklinički podatci.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet proveo je dva *in vitro* ispitivanja koja su pokazala da postoje razlike u apsorbiranoj dozi (35 % niža apsorbirana doza) i manje značajne razlike u dozama koje su prodrle u tijelo. Međutim, s obzirom na to da ispitivanja nisu potvrđena u terapiji, klinička relevantnost rezultata ispitivanja nije jasna. Klinički značaj uočenih razlika nije moguće utvrditi jer kriteriji za odabrane granice neinferiornosti nisu obrazloženi na odgovarajući način te stoga navedeni rezultati ne mogu potkrijepiti učinkovitost i sigurnost nove formulacije. Nadalje, CHMP je smatrao da dostavljena *in vitro* ispitivanja imaju nekoliko metodoloških ograničenja, uključujući izostanak pozitivne kontrole, trajanje te visoku heterogenost donora.

Kao što je dokumentirano u znanstvenoj literaturi¹, promjene u kvalitativnom sastavu polukrute topikalne formulacije mogu utjecati na oslobađanje lijeka i učinkovitost topikalnih lijekova. Promjena sastava zbog zamjene sredstva za želiranje ne može se sama po sebi smatrati malom, a dostupni podatci iz *in vitro* ispitivanja ne smatraju se prikladnima da bi u potpunosti razjasnili klinički učinak ove promjene formulacije.

Podatci o sigurnosti novoga sredstva za želiranje Simulgel 600 PHA procijenjeni su 2008. za gel Epiduo 0,1 %, koji sadrži 0,1 % adapalena i 2,5 % benzoil peroksida u nosaču koji sadrži Simulgel 600 PHA. U kliničkim ispitivanjima koja su provedena kao potpora za gel Epiduo, otprilike 2500 osoba starijih od devet godina bilo je izloženo sredstvu Simulgel 600 PHA. Moguće su razlike u apsorpciji i stabilnosti djelatne tvari između gela Epiduo i nove formulacije gela Basiron koje se ne mogu utvrditi bez relevantnih podataka za gel Basiron. Uzimajući u obzir kvalitativne i kvantitativne razlike između gela Epiduo i gela Basiron promijenjene formulacije, na temelju dostavljenih podataka ne može se zaključiti da se podatci u vezi s gelom Epiduo mogu ekstrapolirati na novu formulaciju gela Basiron AC.

CHMP je zaključio da dostavljeni podatci nisu dostatni kako bi se dokazala terapijska ekvivalencija nove formulacije i formulacije koja je trenutačno dostupna na tržištu. Stoga se sigurnost i djelotvornost lijeka promijenjene formulacije ne mogu smatrati utvrđenima.

Razlozi za mišljenje CHMP-a

Budući da:

- Odbor je razmotrio arbitražni postupak prema članku 13. Uredbe (EZ) br. 1234/2008;
- Odbor je razmotrio cjelokupne podatke koje je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavio u prilog kvalitativnoj izmjeni tipa II za gelove Basiron AC s 5 % masenog udjela i Basiron AC s 10 % masenog udjela;
- Odbor je pregledao dostupne podatke dostavljene u prilog novoj formulaciji gela Basiron koja sadrži novu pomoćnu tvar, sredstvo za želiranje Simulgel 600 PHA;
- Odbor je uočio da *in vitro* ispitivanja upućuju na razlike između formulacije na tržištu i nove predložene formulacije koja sadrži novo sredstvo za želiranje Simulgel 600 PHA. Nadalje, Odbor je uočio da navedena *in vitro* ispitivanja nisu potvrđena u terapiji te da imaju nekoliko metodoloških ograničenja. Stoga se nije mogla utvrditi klinička relevantnost rezultata ispitivanja;
- Odbor je uočio izostanak kliničkih podataka za lijek promijenjene formulacije koji sadrži pomoćnu tvar sredstvo za želiranje Simulgel 600 PHA za gel Basiron i pridružena imena;
- Odbor je razmotrio potporne kliničke podatke za drugi lijek koji sadrži 2,5 % benzoil peroksida u kombinaciji s 0,1 % adapalena u nosaču koji sadrži Simulgel 600 PHA te je zaključio da se podatci za gelove promijenjene formulacije Basiron AC s 5 % masenog udjela i Basiron AC s 10 % masenog udjela ne mogu ekstrapolirati iz dokumentacije o drugom lijeku s obzirom na kvalitativne i kvantitativne razlike između gelova Basiron AC s 5 % masenog udjela i Basiron AC s 10 % masenog udjela i drugoga lijeka;
- Nakon procjene svih podataka Odbor je smatrao da dostupni podatci nisu dostatni kako bi se dokazala terapijska ekvivalencija nove formulacije i formulacije koja je trenutačno dostupna na

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

tržištu. Stoga se sigurnost i djelotvornost lijeka promijenjene formulacije ne mogu smatrati utvrđenima. Stoga se smatra da je omjer koristi i rizika lijeka promijenjene formulacije nepovoljan.

Odbor slijedom toga preporučuje da se odbije zahtjev za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet za lijekove navedene u Prilogu I. mišljenju CHMP-a.