

## **II. melléklet**

### **Tudományos következtetések**

## Tudományos következtetések

2017. december 1-jén a Galderma Nordic AB egy II. típusú módosítás szerinti kérelmet nyújtott be az 1234/2008/EK bizottsági rendelet 10. cikkének (1) bekezdése alapján, az 1234/2008/EK bizottsági rendelet 20. cikkének megfelelő munkamegosztási eljárásban (SE/H/xxxx/WS/190) a Basiron AC 5% w/w gél és 10% w/w gél forgalombahozatali engedélye vonatkozásában a gyógyszerforma módosítása érdekében, hogy a segédanyagok közül a Carbomer 940 zselésítő anyagot Simulgel 600 PHA-ra (akrilamid-nátrium-akrilodimetil-aurát kopolimer, izohexadekán, poliszorbát 80, szorbitán-oleát és víz) cseréljék. A módosítás a zselésítő anyagra összpontosított, mely a fizikai stabilitás fokozását szolgálja annak érdekében, hogy megnöveljék a készítmény felhasználhatósági időtartamát a IV. zónában található országokban, ahol a magasabb hőmérséklet miatt a viszkozitás mértéke hajlamos csökkenni.

A munkamegosztási eljárásban Svédország volt a referencia-hatóság.

Az érintett forgalombahozatali engedély vonatkozásában a releváns hatóságok a következők: AT, BE, DE, DK, ES, FI, FR, IE, IT, LU, NL, NO, PT.

Az SE/H/xxxx/WS/190 munkamegosztási eljárás 2018. január 20-án kezdődött.

Hollandia potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázat lehetőségét vetette fel. 2018. augusztus 21-én Svédország az eljárást az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek kölcsönös elismerési és decentralizált eljárásaival foglalkozó koordinációs csoport (CMDh) elé terjesztette az 1234/2008/EK rendelet 13. cikke (1) bekezdésének 1. albekezdése alapján.

A CMDh eljárás 60. napja 2018. október 25-re esett, és mivel a tagállamok nem tudtak megállapodásra jutni, 2018. október 26-án Svédország értesítette az Európai Gyógyszerügynökséget az 1234/2008/EK rendelet 13. cikke szerinti betérjesztésről.

## A CHMP általi tudományos értékelés átfogó összegzése

Ez a módosítás a Basiron gyógyszerformájának változtatásával kapcsolatos annak érdekében, hogy a Carbomer 940 elnevezésű zselésítő anyagot Simulgel 600 PHA-ra (akrilamid-nátrium-akrilodimetil-aurát kopolimer, izohexadekán, poliszorbát 80, szorbitán-oleát és víz) cseréljék. A gyógyszerforma módosításának célja az volt, hogy megnöveljék a készítmény felhasználhatósági időtartamát a IV. zónában található országokban. A CHMP megjegyezte, hogy az ICH minőségi irányelveknek megfelelően egyik uniós tagállam sem tekinthető IV. zónában található országnak.

Az ismert összetevőket tartalmazó, helyileg alkalmazott, helyi hatást kiváltó termékekre vonatkozó klinikai követelményekről szóló iránymutatásnak (EMA CPMP/EWP/239/95) két készítmény terápiás egyenértékűségének megállapításához megfelelően elviekben szükség van klinikai adatokra. Klinikai adatok hiányában elfogadhatók a nem klinikai modellek. Ugyanakkor a jelen kérelem alátámasztására nem nyújtottak be sem klinikai, sem pedig validált nem klinikai adatokat.

A forgalombahozatali engedély jogosultja két *in vitro* vizsgálatot végzett, amelyek azt igazolták, hogy eltérő a felszívódott dózis (35%-kal alacsonyabb felszívódott dózis) és kevésbé szignifikáns különbségek mutatkoznak a penetráló dózisokban. Azonban, mivel a tesztet nem validálták a terápiás helyzet vonatkozásában, a teszteredmények klinikai relevanciája nem világos. A megfigyelt különbségek klinikai jelentőségét nem lehet meghatározni, mivel a non-inferioritás kiválasztott határát nem indokolták meg megfelelően, ezért ezek az eredmények nem támaszthatják alá az új gyógyszerforma hatásosságát és biztonságosságát. Továbbá a CHMP úgy ítélte meg, hogy a benyújtott *in vitro* vizsgálatok számos módszertani korláttal rendelkeztek, beleértve a pozitív kontroll hiányát, az időtartamot és a donorok nagyfokú heterogenitását.

A tudományos szakirodalom<sup>1</sup> szerint a félszilárd helyi készítmények minőségi összetétele befolyásolhatja a gyógyszer felszabadulását és a helyi készítmények hatásosságát. Az összetétel módosítása a zselésítő anyag lecserélésével önmagában nem tekinthető csekélynek, és az *in vitro* tesztekben rendelkezésre álló adatok nem tarthatók megfelelőnek ahhoz, hogy teljes mértékben tisztázzák a gyógyszerforma módosításának klinikai hatását.

Az új zselésítő anyag, a Simulgel 600 PHA biztonságossági adatait 2008-ban értékelték az Epiduo 0,1% készítmény vonatkozásában, amely 0,1% adapalént és 2,5% benzoiil-peroxidot tartalmaz egy olyan vivőanyagban, amely Simulgel 600 PHA-t tartalmaz. Az Epiduo gél alátámasztására elvégzett klinikai vizsgálatokban körülbelül 2500, 9 évesnél idősebb alany vett részt, akiket Simulgel 600 PHA-nak tettek ki. Az Epiduo és az új Basiron készítmény között a hatóanyag felszívódását és stabilitását illetően lehetnek eltérések, amelyeket a Basiron-ra vonatkozó, releváns adatok hiányában nem lehet meghatározni. Figyelembe véve az Epiduo gél és a módosított Basiron közötti kvalitatív és kvantitatív különbségeket, a benyújtott adatok alapján nem lehet azt a következtetést levonni, hogy az Epiduo géllal kapcsolatos adatok extrapolálhatók a Basiron AC új gyógyszerformájára.

A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a benyújtott adatok nem elégségesek ahhoz, hogy igazolják az új és a jelenleg forgalmazott készítmény terápiás egyenértékűségét. Ezért a módosított készítmény biztonságossága és hatásossága nem tartható igazoltnak.

## **A CHMP véleményének indoklása**

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta az 1234/2008/EK rendelet 13. cikke szerinti betérjesztést.
- A bizottság megvizsgálta a forgalombahozatali engedély jogosultja által a Basiron AC 5% w/w és 10% w/w gélek II. típusú módosításának alátámasztására benyújtott adatok összességét.
- A bizottság áttekintette az új zselésítő anyagként Simulgel 600 PHA-t tartalmazó Basiron új gyógyszerformájának alátámasztására benyújtott, rendelkezésre álló adatokat.
- A bizottság megjegyezte, hogy az *in vitro* tesztek eltéréseket jeleztek a forgalmazott készítmény és az új zselésítő anyagként Simulgel 600 PHA-t tartalmazó, új javasolt készítmény között. Továbbá a bizottság megjegyezte, hogy a felhasznált *in vitro* tesztek nem validálták a terápiás helyzet vonatkozásában, és azok számos módszertani korláttal bírtak. A teszteredmények klinikai relevanciáját ezért nem lehet megállapítani.
- A bizottság megjegyezte, hogy a Basiron és kapcsolódó nevek vonatkozásában hiányoznak a segédanyagok között zselésítő anyagként Simulgel 600 PHA-t tartalmazó, módosított készítménnyel kapcsolatosan nyert klinikai adatok.
- A bizottság megvizsgálta egy olyan másik gyógyszer alátámasztó klinikai adatait, amely 2,5% benzoiil-peroxidot és 0,1% adapalént tartalmaz egy olyan vivőanyagban, amely Simulgel 600 PHA-t tartalmaz, és arra a következtetésre jutott, hogy a Basiron AC 5% w/w és 10% w/w gélek, valamint a másik gyógyszer közötti, kvalitatív és kvantitatív különbségek tekintetében a módosított Basiron AC 5% w/w és 10% w/w gélek adatai nem extrapolálhatók egy másik készítmény dossziéjából.

---

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

- A bizottság megvizsgálta az adatok összességét és azon a véleményen volt, hogy a rendelkezésre álló adatok nem elégségesek az új és a jelenleg forgalmazott készítmények terápiás egyenértékűségének igazolására. Ezért a módosított készítmény biztonságossága és hatásossága nem tartható igazoltnak. Ezáltal a módosított gyógyszer előny-kockázat profilja nem tekinthető kedvezőnek.

A bizottság ennek következményeként az I. mellékletben említett gyógyszerekre vonatkozó forgalombahozatali engedély feltételeit érintő módosítások iránti kérelem elutasítását javasolta.