

Allegato II

Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Il 1° dicembre 2017, Galderma Nordic AB ha presentato una domanda di variazione di tipo II riguardante la qualità conformemente all'articolo 10, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione nell'ambito della procedura di condivisione del lavoro a norma dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione (SE/H/xxxx/WS/190) per le autorizzazioni all'immissione in commercio di Basiron AC gel al 5 % in p/p e gel al 10 % in p/p al fine di modificare la formulazione sostituendo l'eccipiente Carbomer 940, agente gelificante, con Simulgel 600 PHA (copolimero di acrilammide - sodio acriloil-dimetiltaurato, isoeadecano, polisorbato 80, sorbitano oleato e acqua). La riformulazione si è incentrata sull'agente gelificante per migliorare la stabilità fisica al fine di estendere la durata di conservazione dei prodotti nei paesi della zona IV in cui il valore della viscosità tende a diminuire a causa della temperatura più elevata.

L'autorità di riferimento per la procedura di condivisione del lavoro è la Svezia.

Le autorità pertinenti delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessate sono: AT, BE, DE, DK, ES, FI, FR, IE, IT, LU, NL, NO, PT.

La procedura di condivisione del lavoro SE/H/xxxx/WS/190 è iniziata il 20 gennaio 2018.

Un rischio potenziale grave per la salute pubblica è stato sollevato dai Paesi Bassi. In data 21 agosto 2018 la procedura è stata deferita dalla Svezia al gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano (CMDh) ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 1234/2008.

Il 25 ottobre 2018 era il giorno 60 della procedura del CMDh e poiché non è stato possibile raggiungere un accordo tra gli Stati membri, il 26 ottobre 2018 la Svezia ha notificato all'Agenzia europea per i medicinali un deferimento ai sensi dell'articolo 13 del regolamento CE n. 1234/2008.

Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP

Questa variazione si riferisce a una modifica della formulazione di Basiron al fine di sostituire l'agente gelificante Carbomer 940 con Simulgel 600 PHA (copolimero di acrilammide - sodio acriloil-dimetiltaurato, isoeadecano, polisorbato 80, sorbitano oleato e acqua). La motivazione per la modifica nella formulazione consisteva nel prolungare la durata di conservazione dei prodotti nei paesi della zona IV. Il CHMP ha osservato che, secondo le Linee guida sulla qualità della conferenza internazionale sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di medicinali per uso umano (ICH), nessuno degli Stati membri dell'UE è considerato una regione di zona IV.

Secondo la Nota di orientamento sui requisiti clinici per prodotti ad azione locale applicati localmente contenenti componenti noti (EMA CPMP/EWP/239/95), i dati clinici sono in linea di principio necessari per stabilire l'equivalenza terapeutica tra due prodotti. In assenza di dati clinici, possono essere accettati modelli preclinici convalidati. Tuttavia, a sostegno di questa domanda non sono stati presentati né dati clinici né dati preclinici convalidati.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha condotto due studi *in vitro* che hanno mostrato l'esistenza di differenze nella dose assorbita (dose assorbita inferiore del 35 %) e differenze meno significative nelle dosi penetrate. Tuttavia, poiché i test non sono stati convalidati per la situazione terapeutica, la rilevanza clinica dei risultati dei test non è chiara. Il significato clinico delle differenze osservate non può essere stabilito, in quanto i criteri per i margini di non inferiorità selezionati non sono stati adeguatamente giustificati e pertanto questi risultati non possono avvalorare l'efficacia e la sicurezza della nuova formulazione. Inoltre, il CHMP ha ritenuto che gli studi *in vitro*

presentati avessero diversi limiti metodologici tra cui l'assenza di un controllo positivo, la durata e l'elevata eterogeneità tra i donatori.

Come documentato nella letteratura scientifica¹, le modifiche nella composizione qualitativa della formulazione topica semisolidi possono avere un impatto sul rilascio del farmaco e sull'efficacia dei prodotti topici. La modifica della composizione dovuta alla sostituzione dell'agente gelificante non può essere considerata di per sé minore e i dati disponibili dei test *in vitro* non sono considerati idonei a chiarire completamente l'impatto clinico di questa riformulazione.

I dati relativi alla sicurezza del nuovo agente gelificante Simulgel 600 PHA sono stati valutati nel 2008 per Epiduo 0,1 %, che contiene adapalene 0,1 % e perossido di benzoile 2,5 %, in un veicolo contenente Simulgel 600 PHA. Negli studi clinici condotti a supporto del gel Epiduo, circa 2 500 soggetti di età superiore a 9 anni sono stati esposti a Simulgel 600 PHA. Tra Epiduo e la nuova formulazione di Basiron possono esservi differenze nell'assorbimento e nella stabilità del principio attivo, le quali non possono essere stabilite in assenza di dati pertinenti per Basiron. Prendendo in considerazione le differenze qualitative e quantitative tra il gel Epiduo e Basiron riformulato, sulla base dei dati forniti non è possibile concludere che i dati del gel Epiduo possano essere estrapolati alla nuova formulazione di Basiron AC.

Il CHMP è giunto alla conclusione che i dati presentati non sono sufficienti per dimostrare l'equivalenza terapeutica tra la nuova formulazione e quella attualmente commercializzata. Pertanto, la sicurezza e l'efficacia del prodotto riformulato non possono essere considerate stabilite.

Motivi del parere del CHMP

Considerando quanto segue:

- il comitato ha esaminato il deferimento ai sensi dell'articolo 13 del regolamento (CE) n. 1234/2008;
- il comitato ha preso in considerazione la totalità dei dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a supporto della variazione di tipo II relativa alla qualità per Basiron AC gel al 5 % in p/p e gel al 10 % in p/p;
- il comitato ha esaminato i dati disponibili presentati a sostegno della nuova formulazione di Basiron contenente il nuovo eccipiente, l'agente gelificante Simulgel 600 PHA;
- il comitato ha osservato che i test *in vitro* hanno indicato differenze tra la formulazione commercializzata e la nuova formulazione proposta contenente il nuovo agente gelificante Simulgel 600 PHA. Inoltre, il comitato ha osservato che i test *in vitro* utilizzati non sono stati convalidati per la situazione terapeutica e hanno presentato diversi limiti metodologici. Non è stato pertanto possibile stabilire la rilevanza clinica dei risultati dei test;
- il comitato ha rilevato l'assenza di dati clinici generati con il prodotto riformulato contenente l'eccipiente agente gelificante Simulgel 600 PHA per Basiron e denominazioni associate;
- il comitato ha preso in considerazione i dati clinici di supporto di un altro medicinale contenente perossido di benzoile 2,5 % in associazione con adapalene 0,1 %, in un veicolo contenente Simulgel 600 PHA, ed è giunto alla conclusione che i dati di Basiron AC riformulato, gel al 5 % in p/p e gel al 10 % in p/p, non possono essere estrapolati dal fascicolo di un altro prodotto in

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

considerazione di differenze qualitative e quantitative tra Basiron AC gel al 5 % in p/p e gel al 10 % in p/p e l'altro medicinale;

- dopo aver valutato la totalità dei dati, il comitato era del parere che i dati disponibili non fossero sufficienti per dimostrare l'equivalenza terapeutica della nuova formulazione e di quella attualmente commercializzata. Pertanto, la sicurezza e l'efficacia del prodotto riformulato non possono essere considerate stabilite. Pertanto il rapporto rischi/benefici del medicinale riformulato è considerato sfavorevole.

Di conseguenza, il comitato raccomanda il rifiuto della variazione dei termini della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali di cui all'allegato I del parere del CHMP.