

Anness II
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Fil-1 ta' Diċembru 2017, Galderma Nordic AB ressqet applikazzjoni għal varjazzjoni fil-kwalità ta' Tip II minn f'konformità mal-Artikolu 10(1) tar-Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nru 1234/2008 skont il-proċedura ta' kondivizzjoni tax-xogħol skont l-Artikolu 20 tar-Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nru 1234/2008 (SE/H/xxxx/WS/190) għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' Basiron AC 5% w/w ġell u 10% w/w ġell biex tinbidel il-formulazzjoni billi jiġi sostitwit l-eċċipjent ġelifikanti Carbomer 940 b'Simulgel 600 PHA (acrylamide sodium acrylodimethyltaurate copolymer, isohexadecane, polysorbate 80, sorbitan oleate u ilma). Ir-rifformulazzjoni kienet iffukata fuq il-ġelifikant sabiex tittejjeb l-istabbiltà fiżika sabiex jiġi estiż l-perjodu ta' stabbiltà tal-prodotti f'pajjiżi taż-Żona IV fejn il-valur tal-viskożità għandu t-tendenza li jonqos minħabba temperatura ogħla.

L-awtorità ta' referenza għall-proċedura ta' kondivizzjoni tax-xogħol hija l-Iżvezja.

L-awtoritajiet rilevanti tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ikkonċernati huma: AT, BE, DE, DK, ES, FI, FR, IE, IT, LU, NL, NO, PT.

Il-proċedura ta' kondivizzjoni tax-xogħol SE/H/xxxx/WS/190 bdiet fl-20 ta' Jannar 2018.

In-Netherlands qajmu riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika. Il-proċedura ġiet riferuta lill-Grupp ta' Koordinazzjoni għal Proċedura tar-Rikonossiment Reċiproku u l-Proċedura Deċentralizzata - Bniedem (CMDh), skont l-Artikolu 13(1), il-paragrafu 1 tar-Regolament KE Nru 1234/2008 mill-Iżvezja fil-21 ta' Awwissu 2018.

Jum 60 tal-proċedura tas-CMDh kien fil-25 ta' Ottubru 2018 u peress li ma seta' jintlaħaq l-ebda ftehim bejn l-Istati Membri, l-Iżvezja nnotifikat lill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini fis-26 ta' Ottubru 2018 dwar riferiment skont l-Artikolu 13 tar-Regolament KE Nru 1234/2008.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mis-CHMP

Din il-varjazzjoni għandha x'taqsam ma' bidla fil-formulazzjoni għal Basiron sabiex jiġi sostitwit il-ġelifikant Carbomer 940 b'Simulgel 600 PHA (acrylamide - sodium acrylodimethyltaurate copolymer, isohexadecane, polysorbate 80, sorbitan oleate u ilma). Ir-raġuni għall-bidla fil-formulazzjoni kien li tiġi estiża l-ħajja tal-prodott fuq l-ixkaffa fil-pajjiżi taż-Żona IV. Is-CHMP innota li skont il-Linji Gwida ta' Kwalità tal-ICH, l-ebda Stat Membru tal-UE ma jitqies bħala reġjun taż-Żona IV.

Skont in-Nota għal Gwida dwar ir-rekwiżiti kliniċi għal prodotti applikati lokalment, li jaġixxu lokalment u li jkun fihom kostitwenti magħrufa (EMA CPMP/EWP/239/95), fil-prinċipju hija meħtieġa data klinika biex tiġi stabbilita l-ekwivalenza terapewtika bejn żewġ prodotti. Fin-nuqqas ta' data klinika, jistgħu jiġu aċċettati mudelli vvalidati mhux kliniċi. Madankollu, b'appoġġ għal din l-applikazzjoni la tressqet data klinika u lanqas data mhux klinika validata.

L-MAH wettaq żewġ studji *in-vitro* li wrew li kien hemm differenzi fid-doża assorbita (doża assorbita 35 % aktar baxxa) u differenzi inqas sinifikanti fid-doži minfuda. Madankollu, peress li t-testijiet ma ġewx ivalidati għas-sitwazzjoni terapewtika, ir-rilevanza klinika tar-riżultati tat-test mhijiex ċara. Is-sinifikanza klinika tad-differenzi osservati ma tistax tiġi ddeterminata, minħabba li l-kriterji għall-margnijiet tan-noninferjorità magħżula ma ġewx iġġustifikati b'mod adegwat, u għalhekk dawn ir-riżultati ma jistgħux jappoġġjaw l-effikaċja u s-sigurtà tal-formulazzjoni l-ġdida. Barra minn hekk, is-CHMP ikkunsidra li l-istudji *in-vitro* sottomessi kellhom diversi limitazzjonijiet metodoloġiċi inkluż in-nuqqas ta' kontroll pożittiv, it-tul ta' żmien, u l-livell għoli ta' eterogeneità fost id-donaturi.

Kif iddokumentat fil-letteratura xjentifika¹ tibdil fil-kompożizzjoni kwalitattiva tal-formulazzjoni topika semisolida jista' jkollu impatt fuq ir-rilaxx tal-medicina u l-effikaċja tal-prodotti topiċi. Il-bidla fil-kompożizzjoni minhabba s-sostituzzjoni tal-ġelifikant ma tistax titqies bħala minuri per se, u d-data disponibbli minn testijiet *in-vitro* ma titqiesx xierqa biex titfa' dawl b'mod sħiħ fuq l-impatt kliniku ta' din ir-riformulazzjoni.

Id-data dwar is-sigurtà tal-ġelifikant il-ġdid Simulgel 600 PHA ġiet evalwata fl-2008 għal Epiduo 0.1 %, li fih adapalene 0.1 % u benzoyl peroxide 2.5%, f'veikolu li fih Simulgel 600 PHA. Fl-istudji kliniċi li saru b'appoġġ għall-ġell Epiduo, madwar 2500 individwu li għandhom 'il fuq minn 9 snin ġew esposti għal Simulgel 600 PHA. Jista' jkun hemm differenzi fl-assorbiment u fl-istabbiltà tas-sustanza attiva bejn il-formulazzjoni ta' Epiduo u dik ġdida ta' Basiron, li ma jistgħux jiġu ddeterminati fin-nuqqas ta' data rilevanti għal Basiron. Filwaqt li jitqiesu d-differenzi kwalitattivi u kwantitattivi bejn Epiduo ġell u Basiron irriformulat, ma jstax jiġi konkluż abbażi tad-data pprovduta li d-data minn Epiduo ġell tista' tiġi estrapolata għall-formulazzjoni l-ġdida ta' Basiron AC

Is-CHMP ikkonkluda li d-data sottomessa mhijiex biżżejjed biex turi ekwivalenza terapewtika tal-formulazzjoni l-ġdida u dik imqiegħda fis-suq bħalissa. Għalhekk, is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott irriformulat ma jstgħux jiġu kkunsidrati bħala stabbiliti.

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra r-riferiment skont l-Artikolu 13 tar-Regolament (KE) Nru 1234/2008;
- Il-Kumitat ikkunsidra d-data sottomessa kollha mill-MAH b'appoġġ għall-varjazzjoni fil-kwalità tat-tip II għal Basiron AC ġellijiet 5% w/w u 10% w/w;
- Il-Kumitat irreveđa d-data disponibbli sottomessa b'appoġġ għall-formulazzjoni l-ġdida ta' Basiron li fih l-eċċipjent tal-ġelifikant il-ġdid Simulgel 600 PHA;
- Il-Kumitat innota li t-testijiet *in-vitro* indikaw differenzi bejn il-formulazzjoni mqiegħda fis-suq u l-formulazzjoni proposta ġdida li fiha l-ġelifikant il-ġdid Simulgel 600 PHA. Barra minn hekk, il-Kumitat innota li t-testijiet *in-vitro* li ntuzaw ma kinux ivvalidati għas-sitwazzjoni terapewtika u li kellhom diversi limitazzjonijiet metodoloġiċi. Għalhekk, ir-rilevanza klinika tar-risultati tat-test ma setgħetx tiġi ddeterminata;
- Il-Kumitat innota n-nuqqas ta' data klinika ġġenerata permezz ta' prodott irriformulat li fih l-eċċipjent tal-ġelifikant Simulgel 600 PHA għal Basiron u l-ismijiet assoċjati;
- Il-Kumitat ikkunsidra d-data klinika ta' appoġġ ta' prodott mediċinali ieħor li fih benzoyl peroxide 2.5 % flimkien ma' adapalene 0.1 %, f'veikolu li fih Simulgel 600 PHA, u kkonkluda li d-data ta' Basiron AC ġellijiet 5% w/w u 10% w/w irriformulati ma setgħetx tiġi estrapolata mid-dossier ta' prodott ieħor fid-dawl tad-differenzi kwalitattivi u kwantitattivi bejn Basiron AC ġellijiet 5% w/w u 10% w/w u l-prodott mediċinali l-ieħor;
- Wara li vvaluta d-data kollha, il-Kumitat kien tal-fehma li d-data disponibbli ma kinitx biżżejjed biex turi l-ekwivalenza terapewtika tal-formulazzjoni l-ġdida u dik imqiegħda fis-suq bħalissa. Għalhekk, is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott irriformulat ma jstgħux jiġu kkunsidrati bħala

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

stabbiliti. Għalhekk, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali rriformulat huwa kkunsidrat bħala mhux favorevoli.

Konsegwentement, il-Kumitat jirrakkomanda r-rifjut tal-applikazzjoni għall-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali msemmija fl-Anness I tal-opinjoni tas-CHMP.