

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Op 1 december 2017 werd door Galderma Nordic AB in overeenstemming met artikel 10, lid 1, van Verordening (EG) nr. 1234/2008 van de Commissie in het kader van de werkverdelingsprocedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 1234/2008 van de Commissie (SE/H/xxxx/WS/190) een aanvraag ingediend voor een type II-wijziging voor de vergunningen voor het in de handel brengen van Basiron AC 5% w/w gel en 10% w/w gel om de formulering te wijzigen door het geleermiddel Carbomer 940 te vervangen door Simulgel 600 PHA (acrylamide/natriumacrylodimethyltauraatcopolymeer, isohehexadecaan, polysorbaat 80, sorbitaanoleaat en water). De herformulering was erop gericht de fysieke stabiliteit van het geleermiddel te verbeteren om de houdbaarheid van de producten in landen in zone IV, waar de viscositeitswaarde door de hogere temperatuur over het algemeen lager is, te verlengen.

De referentie-instantie voor de werkverdelingsprocedure is Zweden.

De betrokken autoriteiten voor de desbetreffende handelsvergunningen zijn: AT, BE, DE, DK, ES, FI, FR, IE, IT, LU, NL, NO, PT.

De werkverdelingsprocedure SE/H/xxxx/WS/190 werd op 20 januari 2018 ingeleid.

Nederland heeft een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid aangevoerd. De procedure werd op 21 augustus 2018 door Zweden verwezen naar de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)) krachtens artikel 13, lid 1, eerste alinea, van Verordening (EG) nr. 1234/2008.

Dag 60 van de CMDh-procedure was 25 oktober 2018 en aangezien de lidstaten geen overeenstemming wisten te bereiken, heeft Zweden het Europees Geneesmiddelenbureau op 26 oktober 2018 in kennis gesteld van een verwijzing krachtens artikel 13 van Verordening (EG) nr. 1234/2008.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP

Deze wijziging heeft betrekking op een wijziging van de formulering van Basiron door het geleermiddel Carbomer 940 te vervangen door Simulgel 600 PHA (acrylamide/natriumacrylodimethyltauraatcopolymeer, isohehexadecaan, polysorbaat 80, sorbitaanoleaat en water). De wijziging in de formulering was bedoeld om de houdbaarheid van de producten in landen in zone IV te verlengen. Het CHMP merkte op dat op basis van de ICH-kwaliteitsrichtlijnen geen van de EU-lidstaten als een gebied in zone IV wordt beschouwd.

Overeenkomstig de richtsnoeren betreffende de klinische eisen voor lokaal toegepaste, lokaal werkende producten die bekende bestanddelen bevatten (EMA CPMP/EWP/239/95) zijn in principe klinische gegevens noodzakelijk om de therapeutische equivalentie van twee producten vast te stellen. Bij gebrek aan klinische gegevens kunnen niet-klinische gevalideerde modellen worden aanvaard. Ter ondersteuning van deze aanvraag zijn echter geen klinische gegevens noch gevalideerde niet-klinische gegevens ingediend.

De vergunninghouder heeft twee *in-vitro* studies uitgevoerd waaruit bleek dat er verschillen waren in de geabsorbeerde dosis (35% lagere geabsorbeerde dosis) en minder grote verschillen in de gepenetreerde doses. Aangezien de tests niet voor de therapeutische situatie zijn gevalideerd, is de klinische relevantie van de testresultaten echter onduidelijk. De klinische significantie van de waargenomen verschillen kan niet worden vastgesteld aangezien de criteria voor de geselecteerde non-inferioriteitsmarges niet op toereikende wijze zijn onderbouwd; deze resultaten kunnen de werkzaamheid en veiligheid van de nieuwe formulering derhalve niet ondersteunen. Verder was het

CHMP van oordeel dat de ingediende *in-vitro* studies verschillende methodologische beperkingen vertoonden, waaronder het ontbreken van een positieve controle, de duur en de hoge heterogeniteit onder de donoren.

Zoals gedocumenteerd in de wetenschappelijke literatuur¹ kunnen wijzigingen in de kwalitatieve samenstelling van een halfvaste topische formulering gevolgen hebben voor de afgifte en de werkzaamheid van de topische middelen. De wijziging in de samenstelling als gevolg van de vervanging van het geleermiddel kan op zich niet als gering worden beschouwd, en de beschikbare gegevens van *in-vitro* tests worden niet geschikt geacht om het klinische effect van deze herformulering volledig te verklaren.

De veiligheidsgegevens van het nieuwe geleermiddel Simulgel 600 PHA werden in 2008 beoordeeld voor Epiduo 0,1%, dat adapaleen 0,1% en benzoylperoxide 2,5% bevat, in een vehiculum dat Simulgel 600 PHA bevat. In de klinische onderzoeken die werden uitgevoerd ter ondersteuning van de Epiduo-gel, werden ongeveer 2 500 proefpersonen ouder dan negen jaar aan Simulgel 600 PHA blootgesteld. Tussen de Epiduo-formulering en de nieuwe Basiron-formulering kunnen er verschillen in de absorptie en de stabiliteit van de werkzame stof zijn, die vanwege het ontbreken van relevante gegevens voor Basiron niet kunnen worden vastgesteld. Rekening houdend met de kwalitatieve en kwantitatieve verschillen tussen Epiduo-gel en het geherformuleerde Basiron, kan op basis van de verstrekte gegevens niet worden geconcludeerd dat de gegevens van Epiduo-gel kunnen worden geëxtrapoleerd naar de nieuwe formulering van Basiron AC.

Het CHMP concludeerde dat de ingediende gegevens niet voldoende zijn om de therapeutische equivalentie van de nieuwe en de momenteel verkrijgbare formulering aan te tonen. De veiligheid en de werkzaamheid van het geherformuleerde product kunnen derhalve niet als vastgesteld worden beschouwd.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- het CHMP heeft de verwijzing krachtens artikel 13 van Verordening (EG) nr. 1234/2008 beoordeeld;
- het CHMP heeft het geheel aan gegevens die ter ondersteuning van de type II-kwaliteitswijziging voor Basiron AC-gels 5% w/w en 10% w/w door de vergunninghouder zijn ingediend, in aanmerking genomen;
- het CHMP heeft de beschikbare gegevens ter ondersteuning van de nieuwe formulering van Basiron die het nieuwe geleermiddel Simulgel 600 PHA bevat, beoordeeld;
- het CHMP merkte op dat de *in-vitro* tests wijzen op verschillen tussen de momenteel verkrijgbare formulering en de voorgestelde nieuwe formulering die het nieuwe geleermiddel Simulgel 600 PHA bevat. Bovendien merkte het CHMP op dat de gebruikte *in-vitro* tests niet voor de therapeutische situatie gevalideerd waren en dat zij verscheidene methodologische beperkingen vertoonden. De klinische relevantie van de testresultaten kon derhalve niet worden vastgesteld;
- het Comité wees op de afwezigheid van klinische gegevens die met het geherformuleerde product dat het geleermiddel Simulgel 600 PHA bevat, zijn gegenereerd voor Basiron en verwante namen;

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

- het CHMP heeft de ondersteunende klinische gegevens van een ander geneesmiddel dat benzoylperoxide 2,5% in combinatie met adapaleen 0,1% bevat, in een vehiculum dat Simulgel 600 PHA bevat, in aanmerking genomen, en heeft geconcludeerd dat de gegevens van de geherformuleerde Basiron AC-gels 5% w/w en 10% w/w vanwege kwalitatieve en kwantitatieve verschillen tussen de Basiron AC-gels 5% w/w en 10% w/w en het andere geneesmiddel niet uit het dossier van een ander geneesmiddel kunnen worden geëxtrapoleerd;
- na het geheel aan gegevens te hebben beoordeeld, was het CHMP van mening dat de beschikbare gegevens niet voldoende waren om de therapeutische equivalentie van de nieuwe en de momenteel verkrijgbare formulering aan te tonen. De veiligheid en de werkzaamheid van het geherformuleerde product kunnen derhalve niet als vastgesteld worden beschouwd. De baten-risicoverhouding van het geherformuleerde geneesmiddel wordt derhalve ongunstig geacht,

doet het CHMP daarom de aanbeveling om de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen van de in bijlage I van het CHMP-advies bedoelde geneesmiddelen te weigeren.