

Vedlegg II
Vitenskapelige konklusjoner

Vitenskapelige konklusjoner

Den 1. desember 2017 sendte Galderma Nordic AB inn en søknad om en type II-kvalitetsendring i tråd med artikkel 10 nr. 1 i kommisjonsforordning (EF) nr. 1234/2008 i henhold til arbeidsdelingsprosedyren i samsvar med artikkel 20 i kommisjonsforordning (EF) nr. 1234/2008 (SE/H/xxxx/WS/190) for markedsføringstillatelse for Basiron AC-gel, 5 % v/v, for å endre formuleringen ved å erstatte geleringsmiddeleksi-pienten Carbomer 940 med Simulgel 600 PHA (akrylamid-natrium-akryldimetyltaurat-kopolymer, isoheksadekan, polysorbat 80, sorbitanoleat og vann). Den nye formuleringen var fokusert på geleringsmiddelet for å gi bedre fysisk stabilitet for å forlenge holdbarheten til produkter i land i sone IV, der viskositeten har en tendens til å falle på grunn av høyere temperatur.

Referansemyndighet for arbeidsdelingsprosedyren er Sverige.

Relevante myndigheter for de berørte markedsføringstillatelsene er: AT, BE, DE, DK, ES, FI, FR, IE, IT, LU, NL, NO, PT.

Arbeidsdelingsprosedyre SE/H/xxxx/WS/190 startet den 20. januar 2018.

Nederland påviste en potensiell alvorlig folkehelse-erisiko. Den 21. august 2018 henviste Sverige prosedyren til koordineringsgruppen CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human), i henhold til artikkel 13 nr. 1, avsnitt 1 i forordning (EF) nr. 1234/2008.

Dag 60 av CMDh-prosedyren var den 25. oktober 2018, og ettersom medlemslandene ikke kom frem til en enighet, varslet Sverige Det europeiske legemiddelbyrået den 26. oktober 2018 om at saken ville bli henvist i henhold til artikkel 13 i forordning (EF) nr. 1234/2008.

Generell oppsummering av den vitenskapelige evalueringen utført av CHMP

Endringen er knyttet til en endring i formuleringen for Basiron, for å erstatte geleringsmiddelet Carbomer 940 med Simulgel 600 PHA (akrylamid-natrium-akryldimetyltaurat-kopolymer, isoheksadekan, polysorbat 80, sorbitanoleat og vann). Begrunnelsen for endringen i formuleringen var å forlenge produktenes holdbarhet i land i sone IV. CHMP registrerte at i henhold til ICHs retningslinjer for kvalitet, er ingen av EU-medlemslandene regnet som en sone IV-region.

I henhold til "Note for Guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents" (EMA CPMP/EWP/239/95), er kliniske data i prinsippet nødvendig for å fastslå terapeutisk ekvivalens mellom to produkter. Når det ikke foreligger kliniske data, kan ikke-kliniske validerte modeller aksepteres. Det har imidlertid ikke blitt sendt inn hverken kliniske data eller validerte ikke-kliniske data som støtter denne søknaden.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen (MAH) utførte to *in vitro*-undersøkelser som viste at det var forskjeller i den absorberte dosen (35 % lavere absorbert dose) og mindre betydningsfulle differanser i de penetrerte dosene. Siden testene ikke har blitt validert for den terapeutiske situasjonen, er imidlertid testresultatene kliniske relevans uklar. Det er ikke mulig å bestemme den kliniske betydningen av de observerte forskjellene ettersom kriteriene for de valgte marginene for ikke-inferioritet ikke har blitt tilstrekkelig begrunnet, og resultatene kan derfor ikke støtte den nye formuleringens virkning og sikkerhet. I tillegg tok CHMP i betraktning at de framlagte *in vitro*-undersøkelsene hadde flere metodiske begrensninger, inkludert mangel på positiv kontroll, varigheten, og den høye heterogeniteten blant donorene.

Som dokumentert i vitenskapelig litteratur¹, kan endringer i den kvalitative sammensetningen av halvfaste topiske formuleringer ha innvirkning på legemiddelfrigivelsen og virkningen av de topiske produktene. Endringen i sammensetningen som følge av erstatningen av geleringsmiddelet kan i seg selv ikke regnes som mindre vesentlig, og de tilgjengelige dataene fra *in vitro*-undersøkelsene anses ikke som egnet for å belyse den kliniske effekten av denne nye formuleringen.

Sikkerhetsdataene om det nye geleringsmiddelet Simulgel 600 PHA ble i 2008 evaluert for Epiduo 0,1 %, som inneholder adapalen 0,1 % og benzoylperoksid 2,5 %, i en vehikkel som inneholder Simulgel 600 PHA. I de kliniske undersøkelsene utført for Epiduo-gelen, ble omtrent 2500 pasienter over 9 års alder eksponert for Simulgel 600 PHA. Det kan være forskjeller i virkestoffets absorpsjon og stabilitet mellom Epiduo og den nye Basiron-formuleringen som ikke kan bestemmes når det ikke foreligger relevante data for Basiron. I betraktning av de kvalitative og kvantitative forskjellene mellom Epiduo-gelen og den nye Basiron-formuleringen, er det basert på de framlagte dataene ikke mulig å konkludere at dataene fra Epiduo-gelen kan ekstrapoleres til den nye formuleringen til Basiron AC.

CHMP konkluderte med at de framlagte dataene ikke er tilstrekkelig for å påvise terapeutisk ekvivalens mellom den nye formuleringen og den eksisterende, markedsførte formuleringen. Derfor kan ikke sikkerheten og virkningen av den nye formuleringen regnes som fastslått.

Begrunnelser for CHMPs uttalelse

Begrunnelsene er følgende:

- Komiteen har behandlet henvisningen i henhold til artikkel 13 i forordning (EF) nr. 1234/2008.
- Komiteen har vurdert helheten av dataene innsendt av innehaveren av markedsføringstillatelsen til støtte for type II-kvalitetsendringen for Basiron AC-geler 5 % v/v og 10 % v/v.
- Komiteen har gått gjennom de tilgjengelige dataene innsendt for den nye formuleringen av Basiron, som inneholder den nye geleringsmiddeleksiipienten Simulgel 600 PHA.
- Komiteen registrerte at *in vitro*-undersøkelsene indikerte forskjeller mellom den markedsførte formuleringen og den foreslåtte nye formuleringen som inneholder det nye geleringsmiddelet Simulgel 600 PHA. Komiteen registrerte også at *in vitro*-undersøkelsene ikke var validert for den terapeutiske situasjonen samt at de hadde flere metodiske begrensninger. Undersøkelsen kliniske relevans kunne derfor ikke bestemmes.
- Komiteen registrerte mangel på kliniske data generert med den nye formuleringen av produktet som inneholder geleringsmiddeleksiipienten Simulgel 600 PHA for Basiron og tilknyttede navn.
- Komiteen tok i betraktning støttende kliniske data for et annet legemiddel som inneholder benzoylperoksid 2,5 % i kombinasjon med adapalen 0,1 % i en vehikkel som inneholder Simulgel 600 PHA, og konkluderte med at dataene for den nye formuleringen av Basiron AC-gelene 5 % v/v og 10 % v/v ikke kunne ekstrapoleres fra dokumentasjonen til et annet produkt med tanke på kvalitative og kvantitative forskjeller mellom Basiron AC-geler 5 % v/v og 10 % v/v og det andre legemidlet.
- Etter vurdering av alle dataene, var komiteen av den oppfatning at de tilgjengelige dataene ikke er tilstrekkelig for å påvise terapeutisk ekvivalens mellom den nye formuleringen og den eksisterende, markedsførte formuleringen. Derfor kan ikke sikkerheten og virkningen av den nye

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

formuleringen av produktet regnes som fastslått. Nytte-/risikoforholdet for legemidlet i den nye formuleringen regnes derfor som ufordelaktig.

Komiteen anbefaler følgelig å avslå endringen i henhold til vilkårene i søknaden om markedsføringstillatelse for legemidlene som omtales i vedlegg I i CHMPs uttalelse.