

**Aneks II**  
**Wnioski naukowe**

## **Wnioski naukowe**

W dniu 1 grudnia 2017 r. firma Galderma Nordic AB złożyła wniosek o wprowadzenie zmian typu II dotyczących jakości zgodnie z art. 10 ust. 1 rozporządzenia Komisji (WE) nr 1234/2008 w ramach procedury podziału pracy na mocy art. 20 rozporządzenia Komisji (WE) nr 1234/2008 (SE/H/xxxx/WS/190) dla pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktu Basiron AC żel 5% (m/m) i żel 10% (m/m) odnośnie do zmiany receptury przez zastąpienie substancji pomocniczej, środka żelującego karbomer 940, substancją Simulgel 600 PHA (kopolimer akryloildimetylotaurynianu sodu i akrylamidu, izohexadekan, polisorbitat 80, oleinian sorbitanu oraz woda). Modyfikacja receptury dotyczyła poprawy stabilności fizycznej w wyniku zmiany środka żelującego w celu wydłużenia okresu trwałości produktów w krajach strefy IV, w których lepkość preparatów ma tendencję do zmniejszania się ze względu na wyższą temperaturę.

Organem referencyjnym w procedurze podziału pracy jest organ ze Szwecji.

Odpowiednie organy w przypadku zainteresowanych podmiotów odpowiedzialnych to organy: AT, BE, DE, DK, ES, FI, FR, IE, IT, LU, NL, NO, PT.

Procedura podziału pracy SE/H/xxxx/WS/190 rozpoczęła się 20 stycznia 2018 r.

Holandia zgłosiła potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego. 21 sierpnia 2018 r. Szwecja skierowała procedurę do Grupy koordynacyjnej ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh) zgodnie z art. 13 ust. 1, punkt 1 rozporządzenia (WE) nr 1234/2008.

60. dzień procedury CMDh wypadł 25 października 2018 r., a ponieważ nie udało się osiągnąć porozumienia między państwami członkowskimi, w dniu 26 października 2018 r. Szwecja powiadomiła Europejską Agencję Leków o procedurze arbitrażowej zgodnie z art. 13 rozporządzenia (WE) nr 1234/2008.

## **Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP**

Zmiana ta dotyczy zmiany receptury produktu Basiron w celu zastąpienia środka żelującego karbomer 940 substancją Simulgel 600 PHA (kopolimer akryloildimetylotaurynianu sodu i akrylamidu, izohexadekan, polisorbitat 80, oleinian sorbitanu oraz woda). Powodem zmiany receptury było wydłużenie okresu trwałości produktów w krajach strefy IV. CHMP zauważył, że zgodnie z wytycznymi ICH dotyczącymi jakości żadne z państw członkowskich UE nie jest uważane za kraj strefy IV.

Według wytycznych w sprawie wymogów klinicznych dotyczących stosowanych miejscowo i działających miejscowo produktów zawierających znane składniki (Note for Guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents, EMA CPMP/EWP/239/95) w zasadzie niezbędne są dane kliniczne, aby ustalić równoważność terapeutyczną dwóch produktów. W przypadku braku danych klinicznych można zaakceptować zatwierdzone modele niekliniczne. Nie przedstawiono jednak danych klinicznych ani potwierdzonych danych nieklinicznych na poparcie tego wniosku.

Podmiot odpowiedzialny przeprowadził dwa badania *in-vitro*, które wykazały różnice wchłoniętej dawki (dawka wchłonięta niższa o 35%) oraz mniej istotne różnice dawek przenikających przez skórę. Jednak ze względu na to, że wspomniane badania nie zostały zatwierdzone do wykorzystania w sytuacji terapeutycznej, znaczenie kliniczne ich wyników jest niejasne. Nie można określić istotności klinicznej obserwowanych różnic, ponieważ kryteria dla wybranych marginesów nie gorszej skuteczności (non-inferiority margins) nie zostały dostatecznie uzasadnione i dlatego te wyniki nie mogą potwierdzić skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania preparatu z nową recepturą. Ponadto CHMP uznał, że

przedłożone badania *in-vitro* mają kilka ograniczeń metodologicznych, w tym brak kontroli dodatniej, czas trwania oraz znaczną niejednorodność dawców.

Zmiany składu jakościowego półstałych preparatów stosowanych miejscowo<sup>1</sup> mogą mieć wpływ na uwalnianie leku i skuteczność produktów stosowanych miejscowo, co zostało udokumentowane w publikacjach naukowych. Zmiana składu w wyniku wymiany środka żelującego jako taka nie może być uznana za pomniejszą, a dostępnych danych z badań *in-vitro* nie uważa się za odpowiednie do wyjaśnienia w pełni klinicznego wpływu tej modyfikacji receptury.

Dane dotyczące bezpieczeństwa nowego środka żelującego Simulgel 600 PHA oceniano w 2008 roku dla produktu Epiduo 0,1%, który zawiera 0,1% adapalenu i 2,5% nadtlenu benzoilu w podłożu zawierającym Simulgel 600 PHA. W badaniach klinicznych przeprowadzonych na poparcie produktu Epiduo w postaci żelu około 2500 osób w wieku powyżej 9 lat stosowało Simulgel 600 PHA. Możliwe są różnice między produktem Epiduo a produktem Basiron o nowej recepturze dotyczące wchłaniania i stabilności substancji czynnej, których nie da się ustalić, gdy brakuje istotnych danych na temat produktu Basiron. Biorąc pod uwagę jakościowe i ilościowe różnice między produktem Epiduo w postaci żelu a produktem Basiron o zmodyfikowanej recepturze, na podstawie przedłożonych danych nie można stwierdzić, że możliwa jest ekstrapolacja danych dotyczących produktu Epiduo w postaci żelu na produkt Basiron AC o nowej recepturze.

CHMP doszedł do wniosku, że przedstawione dane nie wystarczają do wykazania równoważności terapeutycznej preparatu nowego i preparatu dostępnego obecnie w obrocie. Z tego względu nie można uznać, że skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu o zmodyfikowanej recepturze zostały ustalone.

### **Podstawy wydania opinii przez CHMP**

Zważywszy, że:

- Komitet rozważył procedurę arbitrażową zgodną z art. 13 rozporządzenia (WE) nr 1234/2008;
- Komitet rozważył całość danych przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny na potwierdzenie zmiany jakościowej typu II dotyczącej produktu Basiron AC żel 5% (m/m) i 10% (m/m);
- Komitet przeanalizował dostępne dane przedłożone na poparcie nowej receptury produktu Basiron zawierającego nowy środek żelujący Simulgel 600 PHA;
- Komitet zauważył, że badania *in-vitro* wskazywały na różnice między preparatem dostępnym w obrocie a proponowanym nowym preparatem zawierającym nowy środek żelujący Simulgel 600 PHA. Ponadto Komitet zauważył, że wykorzystane badania *in-vitro* nie zostały zatwierdzone do stosowania w sytuacji terapeutycznej i że mają one kilka ograniczeń metodologicznych. Nie można zatem określić znaczenia klinicznego wyników tych badań;
- Komitet zauważył brak danych klinicznych uzyskanych w wyniku oceny produktu o zmodyfikowanej recepturze zawierającego środek żelujący Simulgel 600 PHA dla produktu Basiron i nazw produktów powiązanych;
- Komitet rozważył pomocnicze dane kliniczne dotyczące innego produktu leczniczego zawierającego 2,5% nadtlenu benzoilu w skojarzeniu z 0,1% adapalenu w podłożu zawierającym Simulgel 600 PHA i stwierdził, że danych produktu Basiron AC żel 5% (m/m) i 10% (m/m) o nowej recepturze

---

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

nie można ekstrapolować z dokumentacji innego produktu z uwagi na jakościowe i ilościowe różnice między tym innym produktem leczniczym a produktem Basiron AC żel 5% (m/m) i 10% (m/m);

- Po przeprowadzeniu oceny całości danych Komitet CHMP stwierdził, że dostępne dane nie wystarczają do wykazania równoważności terapeutycznej preparatu nowego i preparatu dostępnego obecnie w obrocie. Z tego względu nie można uznać, że skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu o zmodyfikowanej recepturze zostały ustalone. Zatem stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego o zmodyfikowanej recepturze uważa się za niekorzystny.

W konsekwencji Komitet zaleca odmowę wprowadzenia zmian w warunkach wniosku o dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, o których mowa w aneksie I do opinii CHMP.