

Anexo II

Conclusões científicas

Conclusões científicas

Em 1 de dezembro de 2017, foi apresentado um pedido de alteração de tipo II de Qualidade pela Galderma Nordic AB, em conformidade com o artigo 10.º, n.º 1, do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão, no âmbito do procedimento de partilha de trabalho previsto no artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 (SE/H/xxxx/WS/190) para as autorizações de introdução no mercado de Basiron AC 5 % p/p gel e 10 % p/p gel, tendo em vista alterar a formulação substituindo o excipiente do agente gelificante Carbomer 940 por Simulgel 600 PHA (acrilamida - copolímero de acrilodimetiltaurato de sódio, isohexadecano, polissorbato 80, oleato de sorbitano e água). A reformulação incidiu no agente gelificante para melhorar a estabilidade física, a fim de prolongar o prazo de validade dos produtos nos países da Zona IV onde o valor de viscosidade tende a diminuir devido às temperaturas mais elevadas.

A autoridade de referência para o procedimento de partilha de trabalho é a Suécia.

As autoridades competentes para as autorizações de introdução no mercado em causa são: AT, BE, DE, DK, ES, FI, FR, IE, IT, LU, NL, NO, PT.

O procedimento de partilha de trabalho SE/H/xxxx/WS/190 teve início em 20 de janeiro de 2018.

Os Países Baixos levantaram a questão de um potencial risco grave para a saúde pública. Em 21 de agosto de 2018, a Suécia remeteu o procedimento para o Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado – medicamentos para uso humano (CMDh), nos termos do artigo 13.º, n.º 1, primeiro parágrafo, do Regulamento (CE) n.º 1234/2008.

O dia 60 do procedimento CMDh foi 25 de outubro de 2018 e, dado que não foi possível alcançar um acordo entre os Estados-Membros, a Suécia notificou a Agência Europeia de Medicamentos, em 26 de outubro de 2018, relativamente a um procedimento de consulta, nos termos do artigo 13.º do Regulamento (CE) n.º 1234/2008.

Resumo da avaliação científica pelo CHMP

Esta variação está relacionada com uma alteração da formulação para o Basiron, a fim de substituir o agente gelificante Carbomer 940 por Simulgel 600 PHA (acrilamida - copolímero de acrilodimetiltaurato de sódio, isohexadecano, polissorbato 80, oleato de sorbitano e água). A razão para a alteração da formulação prendeu-se com a necessidade de alargar o prazo de validade dos produtos nos países da Zona IV. O CHMP observou que, de acordo com as Orientações de Qualidade da ICH, nenhum Estado-Membro da UE é considerado uma região da Zona IV.

De acordo com a Nota de orientação sobre os requisitos clínicos de produtos para aplicação local e ação local que contêm componentes conhecidos (EMA CPMP/EWP/239/95), os dados clínicos são, em princípio, necessários para determinar a equivalência terapêutica entre dois produtos. Na ausência de dados clínicos, podem ser aceites modelos não clínicos validados. No entanto, não foram apresentados, juntamente com o pedido, dados clínicos nem dados não clínicos validados.

O titular da AIM realizou dois estudos *in vitro* que demonstraram que existiam diferenças na dose absorvida (dose absorvida 35 % mais baixa) e diferenças menos significativas nas doses penetradas. No entanto, uma vez que os testes não foram validados para a situação terapêutica, a relevância clínica dos resultados dos testes não é clara. O significado clínico das diferenças observadas não pode ser determinado, uma vez que os critérios para as margens de não inferioridade selecionadas não foram adequadamente justificados, pelo que estes resultados não podem sustentar a eficácia e a segurança da nova formulação. Além disso, o CHMP considerou que os estudos *in vitro* apresentados

tinham várias limitações metodológicas, incluindo a ausência de controlo positivo, a duração e a elevada heterogeneidade entre os doadores.

Conforme documentado na literatura científica,¹ as alterações na composição qualitativa da formulação tópica semissólida podem ter impacto na libertação do medicamento e na eficácia dos produtos tópicos. A alteração da composição devida à substituição do agente gelificante não pode ser considerada menor por si só, e os dados disponíveis dos ensaios *in vitro* não são considerados adequados para uma total clarificação do impacto clínico desta reformulação.

Os dados de segurança do novo agente gelificante Simulgel 600 PHA foram avaliados em 2008 para Epiduo 0,1 %, que contém 0,1 % de adapaleno e 2,5 % de peróxido de benzoílo, num veículo que contém Simulgel 600 PHA. Nos estudos clínicos realizados para sustentar a avaliação do Epiduo gel, cerca de 2500 indivíduos com idade superior a nove anos foram expostos a Simulgel 600 PHA. Podem existir diferenças na absorção e estabilidade da substância ativa entre o Epiduo e a nova formulação de Basiron, que não podem ser determinadas na ausência de dados relevantes sobre o Basiron. Tendo em conta as diferenças qualitativas e quantitativas entre o Epiduo gel e o Basiron reformulado, não se pode concluir com base nos dados fornecidos que os dados do Epiduo gel possam ser extrapolados para a nova formulação do Basiron AC.

O CHMP concluiu que os dados apresentados não são suficientes para demonstrar a equivalência terapêutica entre a nova formulação e a formulação atualmente comercializada. Por conseguinte, não se pode considerar estabelecida a segurança e a eficácia do medicamento reformulado.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando que:

- O Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 13.º do Regulamento (CE) n.º 1234/2008;
- O Comité considerou a totalidade dos dados apresentados pelo titular da AIM que sustentam a alteração de tipo II de qualidade para os geles Basiron AC 5 % p/p e 10 % p/p;
- O Comité analisou os dados disponíveis apresentados para sustentar a nova formulação de Basiron que contém o novo excipiente do agente gelificante Simulgel 600 PHA;
- O Comité referiu que os ensaios *in vitro* indicavam diferenças entre a formulação comercializada e a nova formulação proposta que contém o novo agente gelificante Simulgel 600 PHA. O Comité referiu ainda que os ensaios *in vitro* realizados não foram validados para a situação terapêutica e que tinham várias limitações metodológicas. Por conseguinte, não foi possível determinar a relevância clínica dos resultados do ensaio.
- O Comité constatou a ausência de dados clínicos gerados com o produto reformulado que contém o excipiente do agente gelificante Simulgel 600 PHA para o Basiron e para os nomes associados.
- O Comité analisou os dados clínicos de apoio de outro medicamento que contém peróxido de benzoílo a 2,5 % em combinação com o adapaleno a 0,1 %, num veículo que contém Simulgel 600 PHA, e concluiu que os dados referentes aos geles Basiron AC reformulados de 5 % p/p e 10 % p/p não podiam ser extrapolados a partir dos dados constantes do dossiê de outro produto, tendo em

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

conta as diferenças qualitativas e quantitativas existentes entre os geles Basiron AC 5 % p/p e 10 % p/p e o outro medicamento.

- Depois de avaliar todos os dados, o Comit  considerou que os dados disponíveis não eram suficientes para demonstrar a equivalência terapêutica entre a nova formula o e a formula o atualmente comercializada. Por conseguinte, não se pode considerar estabelecida a segurança e a eficácia do medicamento reformulado. A rela o benefício/risco do medicamento reformulado  , deste modo, considerada desfavorável.

Tendo em conta o acima exposto, o Comit  recomenda a recusa da altera o dos termos da autoriza o de introdu o no mercado para os medicamentos referidos no Anexo I do parecer do CHMP.