

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

La 1 decembrie 2017, Galderma Nordic AB a depus, în conformitate cu articolul 10 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 al Comisiei, în cadrul procedurii de distribuire echitabilă a sarcinilor menționată la articolul 20 din Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 al Comisiei (SE/H/xxxx/WS/190), o cerere de modificare de tip II referitoare la calitate pentru autorizațiile de punere pe piață a Basiron AC gel 5 % g/g și gel 10 % g/g, având ca obiect modificarea formulării prin înlocuirea excipientului gelifiant Carbomer 940 cu Simulgel 600 PHA (copolimer de acrilamidă/acril-dimetil-taurat de sodiu, izohexadecan, polisorbitat 80, sorbitan oleat și apă). Reformularea s-a axat pe agentul gelifiant menit să îmbunătățească stabilitatea fizică în scopul prelungirii termenului de valabilitate a medicamentelor în țările din zona IV, unde valorile viscozității tind să scadă din cauza temperaturilor ridicate.

Autoritatea de referință pentru procedura de distribuire echitabilă a sarcinilor este Suedia.

Autoritățile relevante pentru autorizațiile de punere pe piață vizate sunt: AT, BE, DE, DK, ES, FI, FR, IE, IT, LU, NL, NO, PT.

Procedura SE/H/xxxx/WS/190 de distribuire echitabilă a sarcinilor a fost inițiată la 20 ianuarie 2018.

Țările de Jos au identificat un potențial risc grav pentru sănătatea publică. La 21 august 2018, Suedia a înaintat procedura către Grupul de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată (CMDh), în temeiul articolului 13 alineatul (1) primul paragraf din Regulamentul (CE) nr. 1234/2008.

Ziua 60 a procedurii CMDh a fost în data de 25 octombrie 2018 și, întrucât nu s-a putut ajunge la niciun acord între statele membre, la 26 octombrie 2018 Suedia a notificat Agenția Europeană pentru Medicamente cu privire la o sesizare în temeiul articolului 13 din Regulamentul (CE) nr. 1234/2008.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP

Această modificare se referă la o schimbare a formulării pentru Basiron în scopul înlocuirii agentului gelifiant Carbomer 940 cu Simulgel 600 PHA (copolimer de acrilamidă/acril-dimetil-taurat de sodiu, izohexadecan, polisorbitat 80, sorbitan oleat și apă). Justificarea acestei modificări a formulării a fost prelungirea termenului de valabilitate a medicamentelor în țările din zona IV. CHMP a remarcat că, în conformitate ghidurile ICH privind calitatea, niciunul dintre statele membre ale UE nu este considerat a fi o regiune din zona IV.

În conformitate cu documentul „Note for Guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents” (Notă referitoare la Ghidul privind cerințele clinice pentru medicamentele cu aplicare și acțiune locală care conțin constituenți cunoscuți - EMA CPMP/EWP/239/95), pentru a stabili echivalența terapeutică între două medicamente sunt necesare în principiu date clinice. În absența datelor clinice, pot fi acceptate modele non-clinice validate. În sprijinul cererii de față nu au însă fost prezentate nici date clinice, nici date non-clinice validate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a efectuat două studii *in vitro* care au demonstrat că au existat diferențe în privința dozei absorbite (doză absorbită mai mică cu 35 %) și diferențe mai puțin semnificative în privința dozelor penetrate. Totuși, întrucât testele nu au fost validate pentru situații terapeutice, relevanța clinică a rezultatelor testelor este neclară. Semnificația clinică a diferențelor observate nu poate fi stabilită, întrucât criteriile pentru limitele de non-inferioritate selectate nu au fost justificate în mod adecvat și, prin urmare, aceste rezultate nu pot sprijini eficacitatea și siguranța noii formulări. În plus, CHMP a considerat că studiile *in vitro* prezentate au avut mai multe limitări metodologice, printre care absența unui control pozitiv, durata și eterogenitatea ridicată în rândul donatorilor.

Astfel cum sunt documentate în literatura științifică de specialitate¹, modificările aduse compoziției calitative a formulărilor semisolide cu aplicare topică pot influența eliberarea medicamentului și eficacitatea medicamentelor topice. Modificarea adusă compoziției prin înlocuirea agentului gelifiant nu poate fi considerată minoră în sine, iar datele disponibile obținute din testele *in vitro* nu sunt considerate corespunzătoare pentru a clarifica pe deplin impactul clinic al acestei reformulări.

Datele privind siguranța noului agent gelifiant Simulgel 600 PHA au fost evaluate în 2008 pentru Epiduo 0,1 %, care conține 0,1 % adapalenă și 2,5 % peroxid de benzoil, într-un vehicul care conține Simulgel 600 PHA. În studiile clinice efectuate în sprijinul Epiduo gel, au fost expuși la Simulgel 600 PHA aproximativ 2 500 de subiecți în vârstă de peste 9 ani. Între Epiduo și noua formulare a Basiron ar putea exista diferențe în absorbția și stabilitatea substanței active, care nu pot fi determinate în absența unor date relevante pentru Basiron. Luând în considerare diferențele calitative și cantitative dintre Epiduo gel și Basiron reformulat, pe baza datelor prezentate nu se poate concluziona că datele referitoare la Epiduo gel pot fi extrapolate la noua formulare a Basiron AC.

CHMP a concluzionat că datele prezentate nu sunt suficiente pentru a demonstra echivalența terapeutică a noii formulări cu cea a formulării comercializate în prezent. Prin urmare, siguranța și eficacitatea medicamentului reformulat nu pot fi considerate ca fiind stabilite.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât

- comitetul a analizat sesizarea întemeiată pe articolul 13 din Regulamentul (CE) nr. 1234/2008;
- comitetul a analizat ansamblul datelor prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață în sprijinul modificării de tip II privind calitatea pentru gelurile Basiron AC 5 % g/g și 10 % g/g;
- comitetul a evaluat datele disponibile prezentate în sprijinul noii formulări a Basiron, care conține noul excipient gelifiant Simulgel 600 PHA;
- comitetul a remarcat că testele *in vitro* au indicat diferențe între formularea comercializată și formularea nou propusă, care conține noul agent gelifiant Simulgel 600 PHA. În plus, comitetul a remarcat că testele *in vitro* utilizate nu au fost validate pentru situații terapeutice și că au avut mai multe limitări metodologice. Prin urmare, nu s-a putut determina relevanța clinică a rezultatelor testelor;
- comitetul a remarcat absența unor date clinice pentru Basiron și denumirile asociate care să fie generate cu medicamentul reformulat care conține excipientul gelifiant Simulgel 600 PHA;
- comitetul a analizat datele clinice prezentate în susținerea altui medicament, care conține 2,5 % peroxid de benzoil și 0,1 % adapalenă într-un vehicul care conține Simulgel 600 PHA, și a concluzionat că datele pentru gelurile Basiron AC 5 % g/g și 10 % g/g reformulate nu pot fi extrapolate din dosarul altui medicament, având în vedere diferențele calitative și cantitative dintre gelurile Basiron AC 5 % g/g și 10 % g/g și celălalt medicament;
- după ce a evaluat ansamblul datelor, comitetul a considerat că datele disponibile nu sunt suficiente pentru a demonstra echivalența terapeutică între noua formulare și formularea comercializată în prezent. Prin urmare, siguranța și eficacitatea medicamentului reformulat nu pot fi considerate ca fiind stabilite, iar raportul beneficiu-risc al medicamentului reformulat este considerat nefavorabil.

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

În consecință, comitetul recomandă refuzul modificării condițiilor cererii de autorizare de punere pe piață pentru medicamentele menționate în anexa I la avizul CHMP.