

**Príloha II**  
**Vedecké závery**

## Vedecké závery

Dňa 1. decembra 2017 predložila spoločnosť Galderma Nordic AB žiadosť o zmenu typu II v súlade s článkom 10 ods. 1 nariadenia Komisie (ES) č. 1234/2008 v rámci postupu pri rozdelení práce v súlade s článkom 20 nariadenia Komisie (ES) č. 1234/2008 (SE/H/xxxx/WS/190) pre povolenia na uvedenie na trh pre gél Basiron AC v koncentrácii 5 hm. % a gél v koncentrácii 10 hm. % s cieľom zmeniť zloženie prípravku nahradením pomocnej látky – gélotvorného činidla Carbomer 940 Simulgelom 600 PHA (kopolymér akrylamidu/kopolymér akryloyl-dimetyl taurátu sodného, izohexadekán, polysorbát 80, sorbitan oleát a voda). Zmena zloženia bola zameraná na gélotvorné činidlo, aby sa zlepšila fyzikálna stabilita, aby sa predĺžil čas použiteľnosti liekov v krajinách zóny IV, kde hodnota viskozity klesá v dôsledku vyššej teploty.

Referenčným orgánom pre postup pri rozdelení práce je Švédsko.

Príslušné orgány príslušných povolení na uvedenie na trh sú: AT, BE, DE, DK, ES, FI, FR, IE, IT, LU, NL, NO, PT.

Postup pri rozdelení práce SE/H/xxxx/WS/190 sa začal 20. januára 2018.

Holandsko poukázalo na potenciálne vážne riziko pre verejné zdravie. Švédsko 21. augusta 2018 predložilo tento postup Koordinačnej skupine pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky (CMDh) podľa článku 13 ods. 1 prvého pododseku nariadenia (ES) č. 1234/2008.

60. deň postupu CMDh bol 25. októbra 2018, a keďže nebolo možné dospieť k dohode medzi členskými štátmi, Švédsko 26. októbra 2018 informovalo Európsku agentúru pre lieky o postúpení podľa článku 13 nariadenia (ES) č. 1234/2008.

## Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom CHMP

Táto zmena sa týka zmeny zloženia gélu Basiron s cieľom nahradiť gélotvorné činidlo Carbomer 940 Simulgelom 600 PHA (kopolymér akrylamidu/kopolymér akryloyl-dimetyl taurátu sodného, izohexadekán, polysorbát 80, sorbitan oleát a voda). Dôvodom zmeny zloženia bolo predĺženie času použiteľnosti liekov v krajinách zóny IV. Výbor CHMP poznamenal, že podľa usmernení ICH o kvalite sa žiadny z členských štátov EÚ nepovažuje za región zóny IV.

Podľa Pokynu pre klinické požiadavky na lokálne aplikované lokálne pôsobiace lieky obsahujúce známe zložky (EMA CPMP/EWP/239/95) sú v zásade potrebné klinické údaje na stanovenie terapeutickú ekvivalencie medzi dvoma liekmi. Ak chýbajú klinické údaje, môžu sa akceptovať neklinické validované modely. Na podporu tejto žiadosti však neboli predložené žiadne klinické údaje ani validované neklinické údaje.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh vykonal dve štúdie *in vitro*, ktoré ukázali, že boli rozdiely v absorbovanej dávke (o 35 % nižšia absorbovaná dávka) a menej výrazné rozdiely v preniknutých dávkach. Keďže však testy neboli validované pre terapeutickú situáciu, klinický význam výsledkov testov je nejasný. Klinický význam pozorovaných rozdielov nie je možné určiť, pretože kritériá pre vybrané miery neinferiority neboli dostatočne odôvodnené, a preto tieto výsledky nemôžu podporiť účinnosť a bezpečnosť nového zloženia prípravku. Výbor CHMP okrem toho usúdil, že predložené štúdie *in vitro* mali niekoľko metodických obmedzení vrátane absencie pozitívnej kontroly, trvania a vysokej heterogenity medzi darcami.

Ako je dokumentované vo vedeckej literatúre<sup>1</sup>, zmeny v kvalitatívnom zložení polotuhého topicky aplikovaného prípravku môžu mať vplyv na uvoľňovanie liečiva a účinnosť topicky aplikovaných liekov. Zmena zloženia spôsobená nahradením gélotvorného činidla nemôže byť považovaná za menej významnú *per se*, a dostupné údaje z testov *in vitro* sa nepovažujú za vhodné na úplné objasnenie klinického vplyvu tejto zmeny zloženia.

Bezpečnostné údaje nového gélotvorného činidla Simulgel 600 PHA boli vyhodnotené v roku 2008 pre liek Epiduo v koncentrácii 0,1 %, ktorý obsahuje adapalén v koncentrácii 0,1 % a benzoylperoxid v koncentrácii 2,5 % vo vehikule obsahujúcom Simulgel 600 PHA. V klinických štúdiách vykonaných na podporu gélu Epiduo bolo zahrnutých približne 2 500 subjektov vo veku nad deväť rokov vystavených pôsobeniu Simulgelu 600 PHA. Môžu existovať rozdiely v absorpcii a stabilite účinnej látky medzi liekom Epiduo a novým prípravkom Basiron, ktoré nemožno určiť bez relevantných údajov o lieku Basiron. Vzhľadom na kvalitatívne a kvantitatívne rozdiely medzi gélom Epiduo a zmeneným zložením gélu Basiron nemožno na základe získaných údajov dospieť k záveru, že údaje týkajúce sa gélu Epiduo možno extrapolovať na nové zloženie lieku Basiron AC.

Výbor CHMP dospel k záveru, že predložené údaje nie sú dostatočné na preukázanie terapeutickkej ekvivalencie nového a v súčasnosti predávaného prípravku. Bezpečnosť a účinnosť lieku so zmeneným zložením preto nemožno považovať za preukázanú.

## Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Kedže

- výbor vzal na vedomie postúpenie veci podľa článku 13 nariadenia (ES) č. 1234/2008,
- výbor zvážil súhrn údajov, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh na podporu zmeny kvality typu II pre gély Basiron AC v koncentrácii 5 a 10 hm. %,
- výbor preskúmal dostupné údaje predložené na podporu nového zloženia lieku Basiron obsahujúceho novú pomocnú látku – gélotvorné činidlo Simulgel 600 PHA,
- Výbor poznamenal, že testy *in vitro* poukázali na rozdiely medzi zložením prípravku na trhu a novým navrhovaným zložením prípravku obsahujúcim nové gélotvorné činidlo Simulgel 600 PHA. Výbor okrem toho poznamenal, že použité *in vitro* testy neboli pre terapeutickú situáciu validované a že mali niekoľko metodologických obmedzení. Klinický význam výsledkov testu sa preto nemohol určiť,
- výbor poznamenal, že chýbajú klinické údaje získané v prípade lieku so zmeneným zložením obsahujúcim pomocnú látku – gélotvorné činidlo Simulgel 600 PHA pre Basiron a súvisiace názvy,
- výbor zvážil podporné klinické údaje o inom lieku obsahujúcom benzoylperoxid v koncentrácii 2,5 % v kombinácii s adapalénom v koncentrácii 0,1 % vo vehikule obsahujúcom Simulgel 600 PHA a dospel k záveru, že údaje týkajúce sa gélov Basiron AC v koncentrácii 5 a 10 hm. % nemohli byť extrapolované z dokumentácie iného lieku z hľadiska kvalitatívnych a kvantitatívnych rozdielov medzi gélmí Basiron AC v koncentrácii 5 a 10 hm. % a uvedeným iným liekom,
- po posúdení súhrnu údajov výbor zastával názor, že dostupné údaje nie sú dostatočné na preukázanie terapeutickkej rovnocennosti nového prípravku a prípravku, ktorý je v súčasnosti na

---

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

trhu. Bezpečnosť a účinnosť lieku so zmeneným zložením preto nemožno považovať za preukázanú. Pomer prínosu a rizika lieku so zmeneným zložením sa preto považuje za nepriaznivý.

Výbor preto odporúča zamietnuť žiadosť o zmenu podmienok povolenia na uvedenie na trh pre lieky uvedené v prílohe I k stanovisku výboru CHMP.