

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Družba Galderma Nordic AB je v skladu s členom 10(1) Uredbe Komisije (ES) št. 1234/2008 v postopku za delitev dela v skladu s členom 20 Uredbe Komisije (ES) št. 1234/2008 (SE/H/xxxx/WS/190) za dovoljenja za promet z zdravilom za zdravilo Basiron AC 5 % m/m gel in 10 % m/m gel 1. decembra 2017 predložila spremembo tipa II v zvezi s kakovostjo, in sicer za spremembo formulacije z zamenjavo pomožne snovi – želirnega sredstva Carbomer 940 z želirnim sredstvom Simulgel 600 PHA (kopolimer akrilamida – natrijevega akrilodimetiltavrata, izoheksadekan, polisorbitat 80, sorbitan oleat in voda). Pri reformulaciji so se osredotočili na želirno sredstvo, da bi izboljšali fizikalno stabilnost in tako podaljšali rok uporabnosti v državah območja IV, v katerih se vrednost viskoznosti zaradi višjih temperatur povečuje.

Referenčni organ za postopek za delitev dela je Švedska.

Ustrezni organi za zadevna dovoljenja za promet z zdravilom so: AT, BE, DE, DK, ES, FI, FR, IE, IT, LU, NL, NO, PT.

Postopek za delitev dela SE/H/xxxx/WS/190 se je začel 20. januarja 2018.

Nizozemska je izpostavila morebitno resno tveganje za javno zdravje. Švedska je 21. avgusta 2018 v skladu s prvim odstavkom člena 13(1) Uredbe (ES) št. 1234/2008 postopek napotila na Skupino za usklajevanje za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh).

60. dan postopka skupine CMDh je bil 25. oktobra 2018, in ker ni bilo mogoče doseči dogovora, je Švedska 26. oktobra 2018 obvestila Evropsko agencijo za zdravila o napotitvi v skladu s členom 13 Uredbe ES št. 1234/2008.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora CHMP

Ta sprememba se nanaša na spremembo formulacije zdravila Basiron, pri čemer bi se želirno sredstvo Carbomer 940 nadomestilo z želirnim sredstvom Simulgel 600 PHA (kopolimer akrilamida – natrijevega akrilodimetiltavrata, izoheksadekan, polisorbitat 80, sorbitan oleat in voda). Namen spremembe formulacije je bil podaljšanje roka uporabnosti zdravila v državah območja IV. Odbor CHMP je ugotovil, da v skladu s smernicami o kakovosti ICH nobena od držav članic EU ni država območja IV.

V skladu z Navodili o kliničnih zahtevah za lokalno uporabljana in lokalno delujoča zdravila, ki vsebujejo znane sestavine (EMA CPMP/EWP/239/95), so za ugotavljanje terapevtske enakovrednosti dveh zdravil načeloma potrebni klinični podatki. V odsotnosti kliničnih podatkov so lahko sprejemljivi neklinični validirani modeli. Vendar pa v podporo tej vlogi niso bili predloženi niti klinični podatki niti validirani neklinični podatki.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je opravil dve študiji *in vitro*, ki sta dokazali, da obstajajo razlike v absorbiranem odmerku (za 35 % manjši absorbirani odmerki) in manj pomembne razlike v odmerkih, ki so prodrli v telo. Ker pa preskusi niso bili validirani za terapevtske pogoje, je klinični pomen rezultatov preskusa nejasen. Kliničnega pomena opaženih razlik ni mogoče določiti, ker merila za izbor meje neinferiornosti niso ustrezno utemeljena, zato ti rezultati ne morejo podpirati učinkovitosti in varnosti nove formulacije. Odbor CHMP je ocenil tudi, da imata predloženi študiji *in vitro* več metodoloških omejitev, vključno z odsotnostjo pozitivne kontrole, trajanjem in veliko raznolikostjo darovalcev.

Kot je dokumentirano v znanstveni literaturi¹, lahko spremembe v kakovostni sestavi poltrdne topične formulacije vplivajo na sproščanje učinkovine in učinkovitost topičnih zdravil. Sprememba v sestavi zaradi zamenjave želirnega sredstva sama po sebi ne more veljati za majhno, razpoložljivi podatki iz preskusov *in vitro* pa niso primerni za popolno razjasnitev kliničnega vpliva te formulacije.

Podatke o varnosti novega želirnega sredstva Simulgel 600 PHA so ovrednotili leta 2008 za zdravilo Epiduo 0,1 %, ki vsebuje 0,1 % adapalena in 2,5 % benzoil peroksida v vehiklu, ki vsebuje Simulgel 600 PHA. V kliničnih študijah, opravljenih v podporo zdravilu Epiduo gel, je bilo sredstvu Simulgel 600 PHA izpostavljenih približno 2 500 preiskovancev, starejših od devet let. Med zdravilom Epiduo in novo formulacijo zdravila Basiron lahko obstajajo razlike v absorpciji in stabilnosti učinkovine, ki jih v odsotnosti ustreznih podatkov za zdravilo Basiron ni mogoče določiti. Z upoštevanjem kakovostnih in količinskih razlik med zdravilom Epiduo gel in reformuliranim zdravilom Basiron na podlagi predloženih podatkov ni mogoče sklepati, da bi podatke o zdravilu Epiduo gel lahko ekstrapolirali na novo formulacijo zdravila Basiron AC.

Odbor CHMP je zaključil, da predloženi podatki ne zadostujejo za dokazovanje terapevtske enakovrednosti nove formulacije in formulacije, ki je trenutno na trgu. Zato ni mogoče sklepati, da sta varnost in učinkovitost reformuliranega zdravila dokazani.

Podlaga za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 13 Uredbe (ES) št. 1234/2008;
- odbor je proučil vse podatke, ki jih je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil v podporo spremembi tipa II v zvezi s kakovostjo za zdravila Basiron AC gel 5 % m/m in 10 % m/m;
- odbor je pregledal razpoložljive podatke, predložene v podporo novi formulaciji zdravila Basiron, ki vsebuje novo pomožno snov – želirno sredstvo Simulgel 600 PHA;
- odbor je ugotovil, da preskusi *in vitro* kažejo na razlike med formulacijo, ki je na trgu, in novo predlagano formulacijo, ki vsebuje novo želirno sredstvo Simulgel 600 PHA. Poleg tega je odbor ugotovil, da uporabljeni preskusi *in vitro* niso bili validirani za terapevtske pogoje in da so imeli več metodoloških omejitev. Kliničnega pomena rezultatov preskusa torej ni bilo mogoče določiti;
- odbor je poudaril odsotnost kliničnih podatkov, pridobljenih z reformuliranim zdravilom, ki vsebuje pomožno snov – želirno sredstvo Simulgel 600 PHA, za zdravilo Basiron in povezana imena;
- odbor je ocenil podporne klinične podatke za drugo zdravilo, ki vsebuje 2,5 % benzoil peroksida v kombinaciji z 0,1 % adapalena v vehiklu, ki vsebuje Simulgel 600 PHA, in zaključil, da ob upoštevanju kakovostnih in količinskih razlik med zdravilom Basiron AC gel 5 % m/m in 10 % m/m ter drugim zdravilom podatkov za reformulirano zdravilo Basiron AC gel 5 % m/m in 10 % m/m ni mogoče ekstrapolirati iz dokumentacije drugega zdravila;
- po oceni vseh podatkov je odbor menil, da razpoložljivi podatki ne zadoščajo za dokaz terapevtske enakovrednosti nove formulacije in formulacije, ki je trenutno na trgu. Zato ni mogoče sklepati, da sta varnost in učinkovitost reformuliranega zdravila dokazani. Razmerje med tveganji in koristmi reformuliranega zdravila torej velja za neugodno,

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

je zato odbor priporočil zavrnitev spremembe pogojev dovoljenja za promet z zdravilom za zdravila, navedena v Prilogi I k mnenju odbora CHMP.