

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Den 1 december 2017 lämnade Galderma Nordic AB in en ändringsansökan av kvalitetstyp II i linje med artikel 10.1 i kommissionens förordning (EG) nr 1234/2008 enligt förfarandet för arbetsdelning i enlighet med artikel 20 i kommissionens förordning (EG) nr 1234/2008 (SE/H/xxxx/WS/190) för godkännandena för försäljning av Basiron AC 5 procent w/w gel och 10 procent w/w gel, för att ändra sammansättningen genom att ersätta hjälpämnet till geleringsmedlet, Carbomer 940, med Simulgel 600 PHA (akrylamid – natriumakryldimetyltaurat-kopolymer, isohexadekan, polysorbat 80, sorbitanoleat och vatten). Den ändrade sammansättningen (reformuleringen) var inriktad på geleringsmedlet för att förbättra den fysiska stabiliteten i syfte att förlänga produkternas hållbarhetstid i zon IV-länder där viskositeten tenderar att minska på grund av högre temperatur.

Referensmyndigheten för förfarandet för arbetsdelning är Sverige.

De behöriga myndigheterna för de berörda godkännandena för försäljning är: AT, BE, DE, DK, ES, FI, FR, IE, IT, LU, NL, NO, PT.

Förfarandet för arbetsdelning SE/H/xxxx/WS/190 inleddes den 20 januari 2018.

En potentiell allvarlig risk för folkhälsan framfördes av Nederländerna. Förfarandet hänsköts den 21 augusti 2018 av Sverige till samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel (CMD(h)), i enlighet med artikel 13.1, punkt 1, i kommissionens förordning (EG) nr 1234/2008.

Dag 60 i CMD(h):s förfarande var den 25 oktober 2018 och eftersom enighet inte kunde nås mellan medlemsstaterna lämnade Sverige in en anmälan till Europeiska läkemedelsmyndigheten den 26 oktober 2018 i enlighet med artikel 13 i förordning (EG) nr 1234/2008.

Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

Denna ändring gäller en ändring av sammansättningen av Basiron i syfte att ersätta geleringsmedlet Carbomer 940 med Simulgel 600 PHA (akrylamid – natriumakryldimetyltaurat-kopolymer, isohexadekan, polysorbat 80, sorbitanoleat och vatten). Motivet till att ändra sammansättningen var att förlänga produkternas hållbarhetstid i zon IV-länder. CHMP noterade att ingen av medlemsstaterna i EU räknas som en zon IV-region enligt ICH:s kvalitetsriktlinjer.

Enligt "Note for Guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents" (EMA CPMP/EWP/239/95) är kliniska uppgifter i princip nödvändiga för att fastställa terapeutisk likvärdighet mellan två produkter. I brist på kliniska uppgifter kan validerade icke-kliniska modeller accepteras. Emellertid har varken kliniska uppgifter eller validerade icke-kliniska uppgifter lämnats in till stöd för denna ansökan.

Innehavaren av godkännande för försäljning utförde två *in-vitro*-studier som visade på skillnader i den absorberade dosen (35 procent lägre absorberad dos) och mindre signifikanta skillnader i de penetrerande doserna. Men eftersom testerna inte har validerats för behandlingssituationen är den kliniska relevansen av testresultaten osäker. Den kliniska signifikansen av de iakttagna skillnaderna kan inte bestämmas eftersom kriterierna för de valda marginalerna för minst lika god effekt ("non-inferiority") inte har tillräckligt motiverats, varför dessa resultat inte kan stödja den nya sammansättningens effekt och säkerhet. Vidare ansåg CHMP att de inlämnade *in-vitro*-studierna hade flera metodologiska begränsningar, såsom frånvaron av en positiv kontroll, tidslängden, samt donatorernas höga heterogenitet.

I enlighet med den vetenskapliga litteraturen¹ kan ändringar av den kvalitativa sammansättningen av en halvfast topikal sammansättning påverka de topiska produkternas läkemedelsfrisättning och effekt. Den ändrade sammansättningen till följd av geleringsmedlets ersättning kan inte anses vara en mindre ändring som sådan, och de tillgängliga uppgifterna från *in-vitro*-tester anses inte kunna fullständigt klargöra vilken klinisk effekt denna ändrade sammansättning har.

Säkerhetsuppgifter för det nya geleringsmedlet Simulgel 600 PHA har utvärderats under 2008 för Epiduo 0,1 procent, som innehåller adapalen 0,1 procent och bensoylperoxid 2,5 procent, i en vehikel innehållande Simulgel 600 PHA. I de kliniska studier som utfördes till stöd för Epiduo gel exponerades cirka 2 500 patienter över 9 års ålder för Simulgel 600 PHA. Det kan finnas skillnader i den aktiva substansens absorption och stabilitet mellan Epiduo och den nya Basiron-sammansättningen, vilka inte kan bestämmas i frånvaro av relevanta data för Basiron. De kvalitativa och kvantitativa skillnaderna mellan Epiduo gel och den reformulerade Basiron gör att de inlämnade uppgifterna inte tillåter slutsatsen att uppgifterna från Epiduo gel kan överföras till den nya sammansättningen av Basiron AC.

CHMP fann att de inlämnade uppgifterna inte är tillräckliga för att påvisa terapeutisk likvärdighet mellan den nya och den för närvarande marknadsförda sammansättningen. Därför kan inte säkerheten och effekten för den reformulerade produkten betraktas som fastställd.

Skäl till CHMP:s yttrande

Skälen är följande:

- Kommittén beaktade hänskjutningsärendet enligt artikel 13 i förordning (EG) nr 1234/2008.
- Kommittén beaktade de sammantagna data som innehavaren av godkännande för försäljning lämnat in till stöd för ändringsansökan av kvalitetstyp II för Basiron AC geler 5 procent w/w och 10 procent w/w.
- Kommittén granskade de inlämnade tillgängliga uppgifterna till stöd för den nya sammansättningen av Basiron som innehåller det nya hjälpämnet till geleringsmedlet, Simulgel 600 PHA.
- Kommittén noterade att *in-vitro*-testerna visade på skillnader mellan den marknadsförda sammansättningen och den nya sökta sammansättningen som innehåller det nya geleringsmedlet Simulgel 600 PHA. Vidare noterade kommittén att de använda *in-vitro*-testerna inte var validerade för behandlingssituationen och hade flera metodologiska begränsningar. Testresultatens kliniska relevans kunde därför inte bestämmas.
- Kommittén noterade frånvaron av kliniska uppgifter som tagits fram med den reformulerade produkten som innehåller hjälpämnet till geleringsmedlet, Simulgel 600 PHA, för Basiron och associerade namn.
- Kommittén beaktade de understödjande kliniska uppgifterna från ett annat läkemedel som innehåller bensoylperoxid 2,5 procent kombinerat med adapalen 0,1 procent, i en vehikel innehållande Simulgel 600 PHA. Kommittén fann att uppgifterna för den reformulerade Basiron AC geler 5 procent w/w och 10 procent w/w inte kan överföras från underlaget till en annan produkt till följd av kvalitativa och kvantitativa skillnader mellan Basiron AC geler 5 procent w/w och 10 procent w/w och det andra läkemedlet.

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

- Efter att ha bedömt de sammantagna uppgifterna ansåg kommittén att de tillgängliga uppgifterna inte var tillräckliga för att påvisa terapeutisk likvärdighet mellan den nya och den för närvarande marknadsförda sammansättningen. Därför kan inte säkerheten och effekten för den reformulerade produkten betraktas som fastställd. Därför anses nytta-risk-förhållandet för det reformulerade läkemedlet vara ogynnsamt.

Kommittén rekommenderar därför avslag på ansökan om ändring av villkoren i godkännandet för försäljning av läkemedlen i bilaga I till CHMP:s yttrande.