

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Le 1^{er} décembre 2017, une demande de modification de type II relative à la qualité a été introduite par Galderma Nordic AB, conformément à l'article 10, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission, au titre de la répartition des tâches, conformément à l'article 20 du règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission (SE/H/XXXX/WS/190), pour les autorisations de mise sur le marché de Basiron AC 5 % m/m gel et 10 % m/m gel, visant à modifier la formulation en remplaçant l'agent gélifiant Carbomère 940, un excipient, par Simulgel 600 PHA (copolymère d'acrylamide et d'acryloyldiméthyltraurate de sodium, isohexadécane, polysorbate 80, oléate de sorbitan et eau). La reformulation portait sur l'agent gélifiant dans le but d'améliorer la stabilité physique afin d'allonger la durée de conservation des produits dans les pays de la zone IV, où la valeur de viscosité tend à diminuer en raison de la température élevée.

L'autorité de référence pour la répartition des tâches est la Suède.

Les autorités concernées pour les autorisations de mise sur le marché concernées sont les suivantes: AT, BE, DE, DK, ES, FI, FR, IE, IT, LU, NL, NO, PT.

La procédure de répartition des tâches SE/H/xxxx/WS/190 a été ouverte le 20 janvier 2018.

Un risque potentiel grave pour la santé publique a été relevé par les Pays-Bas. Le 21 août 2018, la procédure a été adressée par la Suède au groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée – médicaments à usage humain (CMDh), au titre de l'article 13, paragraphe 1, 1^{er} alinéa, du règlement (CE) n° 1234/2008.

Le 60^e jour de la procédure du CMDh était le 25 octobre 2018 et, les États membres n'ayant pu parvenir à aucun accord, la Suède a notifié à l'Agence européenne des médicaments sa saisine au titre de l'article 13 du règlement (CE) n° 1234/2008 le 26 octobre 2018.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP

Cette modification concerne une altération de la formulation de Basiron visant à remplacer l'agent gélifiant Carbomère 940 par Simulgel 600 PHA (copolymère d'acrylamide et d'acryloyldiméthyltraurate de sodium, isohexadécane, polysorbate 80, oléate de sorbitan et eau). La motivation de cette modification dans la formulation était l'allongement de la durée de conservation des produits dans les pays de la zone IV. Le CHMP a fait remarquer que, selon les lignes directrices de la CIH relatives à la qualité, aucun des États membres de l'UE n'est considéré comme une région de la zone IV.

Conformément à la note d'orientation sur les exigences cliniques concernant les produits appliqués localement et agissant localement contenant des composants connus (EMA CPMP/EWP/239/95), des données cliniques sont en principe nécessaires pour établir l'équivalence thérapeutique entre deux produits. En l'absence de données cliniques, des modèles non cliniques validés peuvent être acceptés. Cependant, ni données cliniques ni données non cliniques validées n'ont été produites à l'appui de cette demande.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a mené deux études in vitro qui ont révélé l'existence de différences au niveau de la dose absorbée (dose absorbée inférieure de 35 %) ainsi que de différences moins importantes au niveau des doses de pénétration. Toutefois, les essais n'ayant pas été validés pour la situation thérapeutique, la pertinence clinique de leurs résultats n'est pas claire. L'importance clinique des différences observées ne peut pas être déterminée, étant donné que les critères appliqués pour choisir les marges de non-infériorité n'ont pas été dûment justifiés. Ces résultats ne peuvent dès lors pas attester de l'efficacité et de la sécurité de la nouvelle formulation. En outre, le CHMP a estimé que les études in vitro fournies présentaient plusieurs limites

méthodologiques, notamment l'absence de contrôle positif, la durée et la grande hétérogénéité des donneurs.

Comme documenté dans la littérature scientifique¹, des modifications de la composition qualitative d'une formulation topique semi-solide peuvent avoir une incidence sur la libération du médicament et sur l'efficacité des produits topiques. La modification de la composition due au remplacement de l'agent gélifiant ne saurait être considérée comme mineure en soi, et les données disponibles issues des essais in vitro ne sont pas considérées comme adéquates pour faire la pleine lumière sur l'incidence clinique de cette reformulation.

Les données de sécurité du nouvel agent gélifiant, Simulgel 600 PHA, ont fait l'objet d'une évaluation en 2008 pour Épiduo 0,1 %, un produit qui contient de l'adapalène 0,1 % et du peroxyde de benzoyle 2,5 %, dans un véhicule contenant Simulgel 600 PHA. Dans le cadre des études cliniques réalisées à l'appui d'Épiduo gel, environ 2 500 sujets âgés de plus de 9 ans ont été exposés à Simulgel 600 PHA. Il se peut qu'il existe des différences d'absorption et de stabilité de la substance active entre Épiduo et la nouvelle formulation de Basiron, lesquelles ne peuvent pas être déterminées en l'absence de données pertinentes pour Basiron. Compte tenu des différences qualitatives et quantitatives entre Épiduo gel et Basiron reformulé, on ne saurait conclure, sur la base des données fournies, que les données relatives à Épiduo gel peuvent être appliquées par extrapolation à la nouvelle formulation de Basiron AC.

Le CHMP a conclu que les données fournies n'étaient pas suffisantes pour démontrer l'équivalence thérapeutique entre la nouvelle formulation et celle actuellement sur le marché. Dès lors, la sécurité et l'efficacité du produit reformulé ne peuvent pas être considérées comme établies.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- Le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 13 du règlement (CE) n° 1234/2008.
- Le comité a pris en considération la totalité des données soumises par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché à l'appui de la modification de type II relative à la qualité pour Basiron AC gels 5 % m/m et 10 % m/m.
- Le comité a examiné toutes les données disponibles fournies à l'appui de la nouvelle formulation de Basiron, avec le nouvel agent gélifiant Simulgel 600 PHA comme excipient.
- Le comité a noté que les essais in vitro indiquaient des différences entre la formulation mise sur le marché et la nouvelle formulation proposée contenant le nouvel agent gélifiant Simulgel 600 PHA. Le comité a en outre observé que les essais in vitro utilisés n'étaient pas validés pour la situation thérapeutique et qu'ils présentaient plusieurs limites méthodologiques. La pertinence clinique des résultats des essais n'a dès lors pas pu être déterminée.
- Le comité a noté l'absence de données cliniques générées par rapport au produit reformulé contenant l'agent gélifiant Simulgel 600 PHA en tant qu'excipient pour Basiron et noms associés.
- Le comité a pris en considération les données cliniques connexes relatives à un autre médicament, qui contient du peroxyde de benzoyle 2,5 % associé à de l'adapalène 0,1 % dans un véhicule contenant du Simulgel 600 PHA, et a conclu que l'on ne pouvait pas tirer de données concernant la version reformulée de Basiron AC gels 5 % m/m et 10 % m/m, par extrapolation, au départ du

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

dossier d'un autre produit au vu des différences qualitatives et quantitatives entre Basiron AC gels 5 % m/m et 10 % m/m et l'autre médicament.

- Après appréciation de la totalité des données, le comité était d'avis que les données disponibles n'étaient pas suffisantes pour démontrer l'équivalence thérapeutique entre la nouvelle formulation et celle actuellement sur le marché. Dès lors, la sécurité et l'efficacité du produit reformulé ne peuvent pas être considérées comme établies. Le rapport bénéfice-risque du médicament reformulé est donc considéré comme défavorable,

le comité recommande, par conséquent, le refus de la demande de modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament mentionné à l'annexe I de l'avis du CHMP.