

II priedas
Mokslinēs īšvados

Mokslinės išvados

2017 m. gruodžio 1 d., atsižvelgdama į Komisijos reglamento (EB) Nr. 1234/2008 10 straipsnio 1 dalį, bendrovė „Galderma Nordic AB“ pateikė paraišką dėl kokybinio II tipo sąlygų keitimo taikant darbo pasidalijimo procedūrą pagal Komisijos reglamento (EB) Nr. 1234/2008 20 straipsnį (SE/H/xxxx/WS/190) dėl 5 % m/m ir 10 % m/m koncentracijos gelio Basiron AC registracijos pažymėjimų, kad galėtų pakeisti vaistinio preparato sudėtį, jame esantį stingdiklį, pagalbinę medžiagą Carbomer 940, pakeisdama Simulgel 600 PHA (akrilamidas / natrio akrilodimetiltaurato kopolimeras, izoheksadekanas, polisorbatas 80, sorbitano oleatas ir vanduo). Keičiant sudėtį, visas dėmesys buvo sutelktas į stingdiklį, kuriuo siekta pagerinti produktų fizinį stabilumą, kad pailgėtų jų tinkamumo laikas IV zonos šalyse, kuriose medžiagų klampumas paprastai sumažėja dėl aukštesnės temperatūros.

Šios darbo pasidalijimo procedūros referencinė institucija yra Švedija.

Už susijusius registracijos pažymėjimus atsakingos atitinkamos šių valstybių institucijos: AT, BE, DE, DK, ES, FI, FR, IE, IT, LU, NL, NO, PT.

Darbo pasidalijimo procedūra SE/H/xxxx/WS/190 pradėta 2018 m. sausio 20 d.

Galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai klausimą iškėlė Nyderlandai. 2018 m. rugpjūčio 21 d. Švedija, vadovaudamasi Reglamento (EB) Nr. 1234/2008 13 straipsnio 1 dalies pirmą pastraipą, perdavė šią procedūrą Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupei (CMD(h)).

2018 m. spalio 25 d. buvo CMD(h) procedūros 60-oji diena ir, kadangi valstybėms narėms nepavyko pasiekti susitarimo, 2018 m. spalio 26 d. Švedija pranešė Europos vaistų agentūrai apie kreipimąsi pagal Reglamento (EB) Nr. 1234/2008 13 straipsnį.

CHMP atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Šis sąlygų keitimas susijęs su Basiron sudėties keitimu, siekiant stingdiklį Carbomer 940 pakeisti medžiaga Simulgel 600 PHA (akrilamidas / natrio akrilodimetiltaurato kopolimeras, izoheksadekanas, polisorbatas 80, sorbitano oleatas ir vanduo). Sudėties keitimo loginis pagrindas buvo siekis pailginti preparatų tinkamumo laiką IV zonos šalyse. Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) atkreipė dėmesį į tai, kad pagal Tarptautinės konferencijos dėl žmonėms skirtų vaistinių preparatų registracijai taikomų techninių reikalavimų suderinimo (ICH) kokybės gaires nėra viena ES valstybė narė nelaikoma IV zonos regiono dalimi.

Remiantis Rekomendaciniu pranešimu dėl vietškai vartojamiems vietinio poveikio preparatams, kurių sudedamosios dalys yra žinomos, keliamų klinikinių reikalavimų (EMA CPMP/EWP/239/95), klinikiniai duomenys iš esmės yra būtini siekiant įrodyti dviejų preparatų terapinį ekvivalentiškumą. Nesant klinikinių duomenų, galima priimti neklinikinius patvirtintus modelius. Vis dėlto, kartu su šia paraiška nepateikta nei klinikinių duomenų, nei patvirtintų neklinikinių duomenų.

Registruotojas atliko du *in vitro* tyrimus, kuriais nustatyta absorbuotos dozės skirtumų (35 proc. mažesnė absorbuota dozė) ir ne tokių reikšmingų prasiskverbusios dozės skirtumų. Vis dėlto, kadangi šie bandymai nebuvo patvirtinti atitinkamoms terapinėms aplinkybėms, neaišku, kokia tu bandymų rezultatų klinikinė reikšmė. Nustatytų skirtumų klinikinio reikšmingumo negalima įvertinti dėl to, kad netinkamai pagrįsti pasirinktų neprastesnį poveikį patvirtinančių ribų kriterijai, todėl šiais rezultatais negalima pagrįsti naujojo preparato veiksmingumo ir saugumo. Be to, CHMP laikosi nuomonės, kad pateikti *in vitro* tyrimai turi kelis metodologinius trūkumus, įskaitant tai, kad nenaudota teigiama kontrolė, pasirinkta netinkama tyrimų trukmė ir didelis donorų heterogeniškumas.

Mokslinėje literatūroje¹ dokumentais patvirtinta, kad tiršto išviršinio naudojimo preparato kokybinės sudėties pakeitimai gali turėti poveikį vaisto atpalaidavimui iš išviršinio naudojimo preparatų ir jų veiksmingumui. Sudėties pakeitimo, kai vienas stingdiklis keičiamas kitu, negalima *per se* laikyti nereikšmingu, ir manoma, kad turimi *in vitro* bandymų duomenys nėra tinkami siekiant visapusiškai įvertinti šio sudėties pakeitimo klinikinį poveikį.

Naujojo stingdiklio Simulgel 600 PHA saugumo duomenys buvo įvertinti 2008 m., vertinant vaistinį preparatą Epiduo 0,1 %, kurio sudėtyje yra 0,1 proc. adapaleno ir 2,5 proc. benzoilo peroksido (tirpiklyje su Simulgel 600 PHA). Atliekant klinikoje tyrimus, kuriais siekta pagrįsti gelio Epiduo saugumą ir veiksmingumą, buvo tiriamas Simulgel 600 PHA poveikis maždaug 2 500 vyresnių nei 9 metų amžiaus tiriamųjų. Nesant atitinkamų duomenų apie Basiron, Epiduo ir naujos sudėties Basiron gali skirtis savo veikliosios medžiagos absorbcija ir stabilumu. Atsižvelgiant į gelio Epiduo ir pakeistos sudėties Basiron kokybinius ir kiekybinius skirtumus, remiantis pateiktais duomenimis negalima padaryti išvados, kad gelio Epiduo duomenis galima ekstrapoliuoti naujos sudėties Basiron AC.

CHMP priėjo prie išvados, kad pateiktų duomenų nepakanka naujojo ir šiuo metu rinkoje esančio preparatų terapiniam ekvivalentiškumui įrodyti. Taigi, pakeistos sudėties preparato saugumo ir veiksmingumo negalima laikyti įrodytais.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- komitetas apsvarstė kreipimąsi pagal Reglamento Nr. 1234/2008 13 straipsnį;
- komitetas apsvarstė visus duomenis, kuriuos registruotojas pateikė siekdamas pagrįsti paraišką dėl 5 % m/m ir 10 % m/m koncentracijos gelio Basiron AC registracijos pažymėjimo kokybinio II tipo sąlygų keitimo;
- komitetas peržiūrėjo turimus duomenis, kurie buvo pateikti siekiant pagrįsti naują Basiron, pagaminto su naujuoju stingdikliu, pagalbine medžiaga Simulgel 600 PHA, sudėtį;
- komitetas atkreipė dėmesį į tai, kad *in vitro* bandymais buvo nustatyta rinkoje esančio preparato ir vertinti pateikto naujos sudėties preparato su naujuoju stingdikliu Simulgel 600 PHA skirtumų. Be to, komitetas atkreipė dėmesį į tai, kad atlikti *in vitro* bandymai nebuvo patvirtinti atitinkamoms terapinėms aplinkybėms ir kad jie turėjo keletą metodologinių trūkumų. Todėl nebuvo galimybės įvertinti šių bandymų rezultatų klinikinės reikšmės;
- komitetas atkreipė dėmesį į tai, kad nėra klinikinį duomenų apie Basiron ir susijusių pavadinimų pakeistos sudėties preparatą su stingdikliu, pagalbine medžiaga Simulgel 600 PHA;
- komitetas apsvarstė papildomus klinikoje duomenis apie kitą vaistinį preparatą, kurio sudėtyje yra 0,1 proc. adapaleno ir 2,5 proc. benzoilo peroksido (tirpiklyje su Simulgel 600 PHA), ir priėjo prie išvados, kad, atsižvelgiant į 5 % m/m ir 10 % m/m koncentracijos gelio Basiron AC ir kito vaistinio preparato kokybinius ir kiekybinius skirtumus, to kito vaistinio preparato dokumentuose pateiktų duomenų negalima ekstrapoliuoti pakeistos sudėties 5 % m/m ir 10 % m/m koncentracijos geliui Basiron AC.
- Įvertinęs visus duomenis, komitetas laikėsi nuomonės, kad turimų duomenų nepakanka naujojo ir šiuo metu rinkoje esančio preparatų terapiniam ekvivalentiškumui įrodyti. Taigi, pakeistos sudėties

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

preparato saugumo ir veiksmingumo negalima laikyti įrodytais. Todėl laikoma, kad pakeistos sudėties vaistinio preparato naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

Dėl šios priežasties komitetas rekomenduoja neleisti keisti paraiškos gauti CHMP nuomonės I priede nurodytų vaistinių preparatų registracijos pažymėjimą sąlygų.