

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Galderma Nordic AB 2017. gada 1. decembrī saskaņā ar Komisijas Regulas (EK) Nr. 1234/2008 10. panta 1. punktu, ievērojot darba dalīšanas procedūru atbilstīgi Komisijas Regulas (EK) Nr. 1234/2008 20. pantam (SE/H/xxxx/WS/190), iesniedza II tipa kvalitātes izmaiņu pieteikumu attiecībā uz Basiron AC 5 % m/m gela un 10 % m/m gela reģistrācijas apliecībām, lai mainītu šo zāļu sastāvu un palīgvielu – recinātāju karbomēru 940 – aizstātu ar Simulgel 600 PHA (akrilamīda - nātrija akrildimetiltaurāta kopolimērs, izoheksadekāns, polisorbāts 80, sorbitāna oleāts un ūdens). Sastāva izmaiņas attiecās uz recinātāju, lai uzlabotu zāļu fizikālo stabilitāti un tādējādi nodrošinātu ilgāku zāļu uzglabāšanas laiku IV zonas valstīs, kur augstās gaisa temperatūras dēļ mēdz samazināties zāļu viskozitāte.

Darba dalīšanas procedūras atsauces iestāde ir Zviedrijā.

Par procedūrā iesaistītajām reģistrācijas apliecībām atbildīgās iestādes ir šādās valstīs: AT, BE, DE, DK, ES, FI, FR, IE, IT, LU, NL, NO, PT.

Darba dalīšanas procedūra SE/H/xxxx/WS/190 ir sākta 2018. gada 20. janvārī.

Nīderlande pauda bažas par potenciāli nopietnu risku sabiedrības veselībai. Zviedrija 2018. gada 21. augustā saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 1234/2008 13. panta 1. punkta 1. rindkopu nodeva procedūru Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupai (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – human, CMDh).

CMDh procedūras 60. diena bija 2018. gada 25. oktobrī, un, tā kā nevarēja panākt vienošanos starp dalībvalstīm, Zviedrija 2018. gada 26. oktobrī paziņoja Eiropas Zāļu aģentūrai par pārvērtēšanas procedūru saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 1234/2008 13. pantu.

CHMP zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Šīs izmaiņas ir saistītas ar zāļu Basiron sastāva izmaiņām, kas paredzētas, lai recinātāju karbomēru 940 aizstātu ar Simulgel 600 PHA (akrilamīda - nātrija akrildimetiltaurāta kopolimērs, izoheksadekāns, polisorbāts 80, sorbitāna oleāts un ūdens). Sastāva izmaiņu nolūks ir nodrošināt ilgāku zāļu uzglabāšanas laiku IV zonas valstīs. CHMP norādīja, ka atbilstoši Starptautiskās saskaņošanas konferences (ICH) Kvalitātes vadlīnijām neviena no ES dalībvalstīm netiek uzskatīta par IV zonas reģionu.

Saskaņā ar Norādījumiem par klīniskajām prasībām attiecībā uz lokāli lietojamām lokālas iedarbības zālēm, kas satur zināmas sastāvdaļas (EMA CPMP/EWP/239/95), principā ir nepieciešami klīniskie dati, lai noteiktu, vai divas zāles ir terapeitiski līdzvērtīgas. Ja klīnisko datu nav, var būt pieņemams izmantot validētus neklīniskos modeļus. Taču šā iesnieguma pamatošanai nebija iesniegti ne klīniski dati, ne arī validēti neklīniskie dati.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) veica divus *in-vitro* pētījumus, kuros tika konstatēts, ka atšķiras absorbētā deva (par 35 % mazāks absorbētās devas daudzums) un mazāk nozīmīgi atšķirās iesūkušās devas daudzums. Taču, tā kā attiecīgie testi nav validēti attiecībā uz šo terapeitisko situāciju, testu rezultātu klīniskā piemērotība ir neskaidra. Novēroto atšķirību klīnisko nozīmīgumu nevar noteikt, jo izvēlēto līdzvērtības robežu kritēriji nav pietiekami pamatoti, tāpēc ar šiem rezultātiem nevar pamatot jaunā sastāva efektivitāti un drošumu. Turklāt CHMP uzskatīja, ka iesniegtajiem *in-vitro* pētījumiem ir vairāki metodoloģiski ierobežojumi, tostarp nav pozitīvas kontroles, ir ierobežots ilgums un liela donoru daudzveidība.

Zinātniskajās publikācijās¹ norādīts, ka pusšķidra āriģi lietojama preparāta sastāva kvalitatīvās izmaiņas var ietekmēt zāļu izdalīšanos un āriģi lietojamo preparātu efektivitāti. Sastāva izmaiņas, nomainot recinātāju, pēc būtības nevar uzskatīt par nelielām, un pieejamie *in-vitro* testu dati netiek uzskatīti par piemērotiem, lai pilnībā izskaidrotu šādas sastāva pārveidošanas klīnisko ietekmi.

Jaunā recinātāja Simulgel 600 PHA drošuma dati tika vērtēti 2008. gadā attiecībā uz zālēm Epiduo 0,1 %, kas satur adapalēnu 0,1 % un benzoilperoksīdu 2,5 % nesējvielā ar Simulgel 600 PHA. Epiduo gelu pamatojošajos klīniskajos pētījumos apmēram 2500 pētāmās personas, kas vecākas par 9 gadiem, lietoja Simulgel 600 PHA. Epiduo un jaunajam Basiron sastāvam var būt aktīvās vielas uzsūkšanās un stabilitātes atšķirības, ko nevar noteikt, jo trūkst attiecīgo datu par Basiron. Ņemot vērā kvalitatīvās un kvantitatīvās atšķirības starp Epiduo gelu un Basiron mainīto sastāvu, pēc iesniegtajiem datiem nevar secināt, ka datus par Epiduo gelu varētu ekstrapolēt uz jauno Basiron AC sastāvu.

CHMP secināja, ka iesniegtie dati nav pietiekami, lai pierādītu, ka jaunais sastāvs ir terapeitiski līdzvērtīgs pašlaik tirgū piedāvātajam sastāvam. Tāpēc mainītā zāļu sastāva drošumu un efektivitāti nevar uzskatīt par noskaidrotu.

CHMP atzinuma pamatojums

Tā kā:

- saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 1234/2008 13. pantu komiteja apsvēra pārvērtēšanu;
- komiteja izskatīja visus datus, ko RAĪ iesniedza, lai pamatotu Basiron AC 5 % m/m gela un 10 % m/m gela II tipa kvalitātes izmaiņas;
- komiteja izskatīja pieejamos datus, kas iesniegti, lai pamatotu jauno Basiron sastāvu ar jaunu recinātāju Simulgel 600 PHA kā palīgvielu;
- komiteja ņēma vērā to, ka *in-vitro* testos tika uzrādītas atšķirības starp pašlaik tirgū piedāvāto zāļu sastāvu un ierosināto jauno sastāvu ar jauno recinātāju Simulgel 600 PHA. Turklāt komiteja norādīja, ka izmantotie *in-vitro* testi nebija validēti attiecībā uz konkrēto terapeitisko situāciju un tiem bija vairāki metodoloģiski ierobežojumi. Tāpēc testu rezultātu klīnisko nozīmīgumu nevarēja noteikt;
- komiteja norādīja, ka nav klīnisko datu, kas būtu iegūti ar izmainīto Basiron un sinonīmisko nosaukumu zāļu sastāvu, kas kā palīgvielu satur Simulgel 600 PHA;
- komiteja izskatīja pamatojošos klīniskos datus par citām zālēm, kas satur benzoilperoksīdu 2,5 % kombinācijā ar adapalēnu 0,1 % nesējvielā ar Simulgel 600 PHA, un secināja, ka datus par Basiron AC 5 % m/m gela un 10 % m/m gela mainīto sastāvu nevar ekstrapolēt no dokumentācijas par citām zālēm, jo pastāv kvalitatīvas un kvantitatīvas atšķirības starp Basiron AC 5 % m/m un 10 % m/m geliem un citām zālēm;
- izvērtējusi visu datu kopumu, komiteja uzskatīja, ka pieejamie dati nav pietiekami, lai pierādītu, ka jaunais sastāvs ir terapeitiski līdzvērtīgs pašlaik tirgū piedāvātajam sastāvam. Tāpēc mainītā zāļu sastāva drošumu un efektivitāti nevar uzskatīt par noskaidrotu. Attiecīgi mainītā sastāva zāļu ieguvumu un riska attiecība tiek uzskatīta par negatīvu.

Līdz ar to komiteja iesaka noraidīt reģistrācijas apliecības izmaiņu pieteikumu CHMP atzinuma I pielikumā minētajām zālēm.

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