

Kalcipotriol/Betametason gel- sammendrag av bytte

Preparat (generisk og referanse)	Generikum: Calcipotriol/Betamethasone Orifarm, Gel, 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g	Referanse: Daivobet (LEO Pharma) Gel, 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g
ATC-kode	D05A X52 Kalsipotriol, kombinasjoner	
Søkegrunnlag generisk	Article 10(3) hybrid application	
Bioekvivalensstudier, hentet fra Assessment report (saksnummer 20/07573)	<p>Ingen bioekvivalensstudier har blitt gjennomført. Det er ikke krav til bioekvivalensstudier for lokaltvirkende og lokalt appliserte legemidler i henhold til CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr*.</p> <p>To demonstrate that topical treatment with the proposed medicinal product is therapeutically equivalent to the innovator product Daivobet® gel in the treatment of chronic stable, mild to moderate plaque-type psoriasis as determined by the percentage reduction in psoriasis area and severity index (PASI) and to demonstrate the superiority of the proposed drug product to its vehicle, a phase III, multicentre, randomised, double-blind, parallel-group trial has been conducted. The applicant followed the scientific advice by BfArM (dated 18.04.2018)</p> <p>It can be summarized, that the purpose of this phase III, multicentre, randomised, double-blind, parallel-group trial was</p> <ul style="list-style-type: none"> • to demonstrate equivalence between the Generic Calc/Bet gel and the Daivobet® gel and • to demonstrate superiority of the Generic Calc/Bet gel over the Generic vehicle gel with respect to the mean % change from baseline of the PASI score at Week 4/Day 29 <p>Co-primary endpoint: Equivalence between the generic and the originator product For the assessment of equivalence of the generic and the originator product with respect to the mean % change from baseline of the PASI score at Week 4/Day 29, a two-sided 95% confidence interval was determined for the difference $\mu_g - \mu_o$, of the means μ_g and μ_o, in the generic product group and the originator group, respectively. The difference was based on the adjusted mean values determined in the MMRM model and is presented with the confidence interval. Equivalence was concluded if the confidence interval would have been included entirely within a range of - 15% to +15%. The conclusion had to be proven for both analyses, the FAS, as well as the PPS analysis.</p> <p>It can be resumed, that the Generic Calc/Bet gel can be regarded as therapeutically equivalent to the Daivobet® gel and superior over the Generic vehicle gel in the treatment of chronic stable, mild to moderate plaque-type psoriasis. Generic Calc/Bet gel was in general well tolerated with a comparable safety profile</p>	

	comparable like Daivobet® gel and the Generic vehicle gel when applied for up to 8 weeks of treatment (EoT).	
Indikasjon / pasientgruppe	<p>Calcipotriol/Betamethasone Orifarm</p> <p>4.1 Indikasjoner Lokalbehandling av psoriasis i hodebunnen hos voksne. Lokalbehandling på kroppen av mild til moderat plakkpsoriasis hos voksne.</p>	<p>Daivobet</p> <p>4.1. Indikasjoner Topikal behandling av psoriasis i hodebunnen for voksne. Topikal behandling av mild til moderat plaque psoriasis vulgaris på kroppen for voksne.</p>
Farmakologiske egenskaper (tatt fra SPC til Calcipotriol/Betamethasone Orifarm)	<p>Fra 5.1 Farmakodynamiske egenskaper Farmakoterapeutisk gruppe: Antipsoriasismidler, andre antipsoriasismidler til lokal bruk, kalsipotriol, kombinasjoner, ATC-kode: D05AX52 Kalsipotriol er en D-vitamin analog. In vitro-data tyder på at kalsipotriol stimulerer differensieringen og hemmer proliferasjonen av keratinocytter. Dette anses å være bakgrunnen for effekten mot psoriasis.</p> <p>5.2 Farmakokinetiske egenskaper Den systemiske eksponering for kalsipotriol og betametasondipropionat ved lokal behandling med kalsipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinasjonsgel kan sammenlignes med kalsipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinasjonssalve hos rotter og minigris. Kliniske studier med radiomerket salve indikerer at den systemiske absorpsjon av henholdsvis kalsipotriol og betametason fra kalsipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinasjonssalve er under 1 % av administrert dose (2,5 g) påført normal hud (625 cm²) i 12 timer. Absorpsjonen av lokale kortikosteroider kan øke ved påsmøring på plakkpsoriasis og under okklusjon. Absorpsjon gjennom skadet hud er ca. 24 %.</p> <p>Etter systemisk eksponering vil begge virkestoffene (kalsipotriol og betametasondipropionat) metaboliseres raskt og i stor utstrekning. Proteinbinding er ca. 64 %. Plasma halveringstid etter intravenøs tilførsel er 5-6 timer. Ettersom det dannes et depot i huden, tar eliminasjon dager etter dermal applikasjon. Betametason metaboliseres særlig i leveren, men også i nyrene til glukuronid og sulfatestere. Kalsipotriol utskilles hovedsakelig via feces (rotte og minigris) og betametasondipropionat via urin (rotte og mus). Undersøkelser av vevsfordelingen av radiomerket kalsipotriol respektive betametasondipropionat hos rotter, har vist at nyrer og lever hadde det høyeste nivå av radioaktivitet.</p> <p>Kalsipotriol og betametasondipropionat var under den nedre grense for kvantitativ bestemmelse i alle blodprøver fra 34 pasienter behandlet i 4 eller 8 uker med kalsipotriol + betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinasjonsgel og kalsipotriol +</p>	

	betametason 50 mikrogram/g + 0,5 mg/g kombinasjonssalve for utbredt psoriasis på kropp og i hodebunn. En metabolitt av kalsipotriol og en metabolitt av betametasondipropionat var målbar hos noen pasienter.	
Kvalitativ sammensetning	<p>Calcipotriol/Betamethasone Orifarm</p> <p>Fra 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING Ett gram gel inneholder 50 mikrogram kalsipotriol (som monohydrat) og 0,5 mg betametason (som dipropionat).</p> <p>Hjelpestoffer med kjent effekt: - Butylhydroksytoluen (E 321) opp til 270 mikrogram/g gel - Ricinusolje, hydrogenert 16,7 mg/g gel</p> <p>6.1 Hjelpestoffer Parafin, flytende Polyoksypropylenstearyleter Ricinusolje, hydrogenert Butylhydroksytoluen (E 321)</p>	<p>Daivobet</p> <p>Fra 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING 1 gram gel inneholder 50 mikrogram kalsipotriol (som monohydrat) og 0,5 mg betametason (som dipropionat).</p> <p>Hjelpestoff med kjent effekt: Butylhydroksytoluen (E321) 160 mikrogram /g gel</p> <p>6.1. Fortegnelse over hjelpestoffer Flytende parafin Polyoksypropylenstearyleter Ricinusolje, hydrogenert Butylhydroksytoluen (E321) Helracemisk α- tokoferol</p>
Vurdering i Assessment Report	<p>IV. BENEFIT RISK ASSESSMENT</p> <p>Clinical: Therapeutic equivalence between the Generic Calc/Bet gel and Daivobet® gel and superiority over placebo (vehicle gel) has been demonstrated in a phase III trial in patients with chronic stable, mild to moderate plaque-type psoriasis on body and scalp. Generic Calc/Bet gel was principally well tolerated with a similar safety profile like Daivobet® gel and the Generic vehicle gel when applied for up to 8 weeks of treatment. Moreover, the medicinal product under discussion and the referenced product are rather similar with regard to their non-active ingredients. From the clinical-dermatological point of view an approval could be granted. SmPC and PIL have been revised accordingly (Section VI.5). Quality: The DCPs are approvable from the quality point of view.</p>	
Opptak på byttelisten i henhold til retningslinjene	<p>Det foreligger ikke bioekvivalensstudier, men terapeutisk ekvivalens er vist gjennom en klinisk studie. På bakgrunn av søkergrunnlag Article 10(3) og fordi Calcipotriol/Betamethasone Sandoz og Daivobet gel er lokaltvirkende preparater krever at saken sendes på høring før et eventuelt opptak på Byttelisten. jf. Byttegruppens retningslinjer</p>	