

### Vurdering av byttbarhet - Calcipotriol/Betamethasone Sandoz og Daivobet salve

Preparat (generisk og referanse)	Generika: Calcipotriol/Betamethasone Sandoz (Sandoz) salve 50 mcg/g / 0,5 mg/g  Referanse: Daivobet (Leo Pharma) salve 50 mcg/g / 0,5 mg/g
ATC-kode	D05AX52
Søkegrunnlag generisk	Art. 10(3) hybrid søknad
Ekvivalensstudier	<p>The proposed product differs slightly from the originator product in terms of excipients. Therefore, as per the scientific advice from the EMA (EMA/CHMP/SAWP/214554/2013), the applicant has performed a Phase III study in order to demonstrate therapeutic equivalence between the proposed product and the reference medicinal product. <b>Based on the submitted clinical study, therapeutic equivalence was demonstrated.</b></p> <p>Om studien: Study title: A multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group phase III study to investigate the efficacy, safety, and tolerability of a generic calcipotriol-betamethasone ointment formulation compared to Daivobet® and vehicle in the treatment of adult patients with chronic stable plaque psoriasis. The CHMP agreed with the mean percent Psoriasis Area and Severity Index (PASI ) reduction as the sole primary endpoint, since the PASI is an internationally accepted and commonly used tool to assess psoriasis severity in clinical practice.</p> <p>The applicant concluded that the randomised, double-blind, therapeutic equivalence study in patients with chronic psoriasis achieved its primary endpoint and therapeutic equivalence between the test and the reference product could be demonstrated for the primary endpoint (percentage change of the modified PASI from baseline to week 4) in accordance with the pre-specified equivalence margin. In addition superiority of the test product to its vehicle has also been demonstrated (which was one of the secondary objectives of the study).</p> <p>As therapeutic equivalence between the test and the reference product could be demonstrated in the confirmatory analyses, both products are interchangeable in clinical practice, which is supported by the safety/tolerability analysis.</p>
Indikasjon / pasientgruppe <i>Identisk for referanse og generika</i>	Behandling av stabil plaque psoriasis vulgaris egnet for lokal terapi

<p>Farmakologiske egenskaper (fra SPC)</p>	<p><b>Farmakoterapeutisk gruppe:</b> Antipsoriasismidler. Andre antipsoriasismidler til lokal bruk, Kalsipotriol, kombinasjoner.</p> <p><b>Farmakodynamiske egenskaper:</b> 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. Betametasondipropionat har som andre lokale kortikosteroider antiinflammatoriske, kløestillende, vasokonstriktive og immunundertrykkende egenskaper, dog uten å helbrede underliggende sykdom.</p> <p><b>Farmakokinetiske egenskaper:</b> Kliniske studier med radiomerket salve indikerer at den systemiske absorpsjon av henholdsvis kalsipotriol og betametason fra Daivobet salve er under 1 % av administrert dose (2.5 g) påført normal hud (625 cm<sup>2</sup>) i 12 timer. Absorpsjonen av topikale kortikosteroider kan øke ved påsmøring på psoriasis plaque og under okklusjon. Absorpsjon gjennom skadet hud er ca. 24 %. Etter systemisk eksponering vil begge de aktive virkestoffene – kalsipotriol og betametasondipropionat – metaboliseres raskt og i stor utstrekning. Proteinbinding er ca. 64 %. Betametason metaboliseres særlig i leveren, men også i nyrene til glukuronid og sulfat estere. Kalsipotriol utskilles hovedsakelig via faeces (rotte og minigris) og betametasondipropionat via urin (rotte og mus)</p>	
<p>Kvalitativ sammensetning hjelpestoffer</p>	<p><b>Calcipotriol/Betamethasone</b> Parafin, lett flytende Tokoferol, helrasemisk, <math>\alpha</math>- (E370) Vaselin, hvit, myk <b>Oleylalkohol</b></p>	<p><b>Daivobet</b> Flytende parafin Helracemisk- <math>\alpha</math>-tokoferol Hvit vaselin <b>Butylhydroksytoluen (E321)</b> <b>Polyoksypropylenstearyleter</b></p>
<p>Vurdering i Assessment Report</p>	<p>Due to the difference in composition, pharmaceutical equivalence of the test product with the reference product cannot be assumed. However, based on clinical studies therapeutic equivalence has been demonstrated. From a Clinical point of view, therapeutic equivalence of the proposed product (Calcipotriol/Betamethasone Sandoz) and the reference medicinal product (Daivobet) has been demonstrated.</p>	
<p>Opptak på byttelisten i henhold til retningslinjene</p>	<p>Søkegrunnlag 10(3) – hybrid søknad. Det foreligger ikke bioekvivalensstudier. Generika og referanse er noe ulike mhp. den kvalitative sammensetningen, men terapeutisk ekvivalens er vist gjennom en klinisk studie. Forskjellene i hjelpestoffene er vurdert til å ikke ha betydning for den kliniske effekten. På bakgrunn av søkergrunnlaget og fordi Calcipotriol/Betamethasone Sandoz og Daivobet salve er lokaltvirkende preparater må saken sendes på høring før et eventuelt opptak på Byttelisten.</p>	