

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Tämän 29 artiklan 4 kohdan mukaisen lausuntopyynnön aiheena on hybridihakemus, joka koskee Lidocain/Prilocain IDETEC (lidokaiini/prilokaiini 25 mg/g + 25 mg/g) -emulsiovoidevalmistetta ja sen muita kaupp nimiä. Hakemusta käsitellään direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 3 kohdan mukaisesti hajautetussa menettelyssä. Vertailulääkkeenä on Emla-emulsiovoide.

International Drug Development toimitti 19. huhtikuuta 2019 hajautettua menettelyä varten hakemuksen, joka koskee Lidocain/Prilocain IDETEC -emulsiovoidetta ja sen muita kaupp nimiä (lidokaiini/prilokaiini 25 mg/g ja 25 mg/g).

Hakemuksen toimittamisen oikeusperusta: direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 3 kohdan mukainen hybridihakemus.

Tämä hakemus toimitettiin viitejäsenvaltiolle (Tanska) ja asianomaiselle jäsenvaltiolle (Alankomaat).

Vertailulääkkeenä on Ranskassa vuonna 1990 rekisteröidyn Aspen Pharma Trading Limited -yhtiön "EMLA 5 POUR CENT" -emulsiovoide (EMLA-emulsiovoide). Sitä on markkinoitu yli kymmenen vuoden ajan Euroopan maissa, muun muassa Tanskassa, Norjassa, Ruotsissa, Suomessa ja Ranskassa. IMS-tietokannan mukaan Euroopassa myytiin noin 1,5 miljoonaa tuoteyksikköä vuonna 2019.

Alustavan arvioinnin aikana Alankomaat esitti merkittäviä huolenaiheita, jotka koskivat hoidollista ekvivalenssia vertailulääkkeen kanssa. Koska nämä huolenaiheet jäivät ratkaisematta myös tunnustamismenettelyn ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (CMDh) käsittelyn aikana, Tanska siirsi asian käsittelyn lääkevalmistekomitealle (CHMP) direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan mukaisesti 5. maaliskuuta 2021. Tanska pyysi lääkevalmistekomiteaa arvioimaan, millainen vaikutus on 5. maaliskuuta 2021 päivätyssä ilmoituksessa esitetyillä vastalauseilla, joiden katsottiin muodostavan mahdollisen vakavan kansanterveydellisen riskin¹.

Tiivistelmä lääkevalmistekomitean tieteellisestä arvioinnista

Hybridilääkevalmisteet perustuvat osin tuloksiin, jotka on saatu valitun vertailulääkkeen prekliinisistä testeistä ja kliinisistä tutkimuksista, ja osin uusiin tietoihin. Direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 3 kohdan mukaan yksi pääedellytyksistä vertailulääkkeen hakemusaineiston tietojen käytölle on se, että osoitetaan yhteys vertailulääkkeeseen.

Paikallisesti vaikuttavissa ja paikallisesti käytettävissä lääkevalmisteissa formulaatio-, lääkemuoto-, antotapa- ja valmistusprosessimuutokset voivat vaikuttaa merkittävästi tehoon ja/tai turvallisuuteen. Tämän lisäksi emulsiovoiteiden katsotaan olevan lääkemuotona monimutkaisia. Ne koostuvat kahdesta erillisestä faasista eli lidokaiinista ja prilokaiinista, jotka yhdessä muodostavat sisäisen öljyseoksen, ja vedestä, joka muodostaa ulkoisen faasin, sekä emulgaattoreista. Näin muodostuu emulsiovoiteen monimutkainen rakenne, joka sisältää isompia ja pienempiä pisaroita. Vaikuttavien farmaseuttisten aineiden on vapauduttava näistä pisaroista voidakseen vaikuttaa suunnitellulla tavalla (tässä tapauksessa paikallispuudutteena). Emulsiovoide valmistetaan standardoimattomalla ja monimutkaisella valmistusprosessilla. Prosessin aikana käytettävät olosuhteet voivat vaikuttaa emulsiovoiteen laatuun ja koostumukseen (esimerkiksi homogenointiasetukset voivat vaikuttaa öljyfaasin pisaroiden kokoon). Erityisesti näiden näkökohtien vuoksi kahden eri lääkevalmisteen vastaavuutta ei voi osoittaa vertailemalla vain niiden laatutietoja.

¹ "Mahdollinen vakava kansanterveydellinen riski" on määritelty asiakirjassa [Ohjeet mahdollisen vakavan kansanterveydellisen riskin määrittelemiseksi](#).

On siis välttämätöntä osoittaa, että hyväksyntähakemuksen kohteena oleva lääkevalmiste on hoidollisesti ekvivalentti valitun vertailulääkkeen kanssa.

Tämän hybridihakemuksen tueksi hakija on toimittanut kliinisen tutkimuksen (tutkimus IDD0301), laatutietovertailun, ihon läpäisyä koskevan in vitro -tutkimuksen (in-vitro skin permeation study, IVPT), vapautumista koskevan in vitro -testin (in-vitro release testing, IVRT) ja kirjallisuusjulkaisuja.

Kliininen tutkimus IDD0301 on satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja kontrolloitu yhden keskuksen tutkimus. Siinä tutkittiin lidokaiini/prilokaiini (25 mg/g + 25 mg/g) -emulsiovoiteen hyväksyttävyyttä, tehoa ja turvallisuutta pediatriisilla potilailla laskimopunktion jälkeen. Vertailukohteena oli EMLA-emulsiovoide. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli emulsiovoiteen hyväksyttävyyys, jota mitattiin kyselylomakkeen avulla. Toissijainen päätetapahtuma oli kipu, jota arvioitiin uudistetulla kipukasvomittarilla (faces pain scale revised, FPS-R). Myöhemmin tämän tutkimuksen esitettiin tukevan näiden kahden valmisteen vertailukelpoisuutta. Tutkimusta ei voida kuitenkaan hyväksyä tietolähteeksi, jolla osoitettaisiin hyväksyntähakemuksen kohteena olevan lääkevalmisteen ja vertailulääkkeen vastaavuus, koska aikomusta arvioida näiden hoitovalmisteiden välistä yhdenvertaisuutta, paremmuutta tai vertailukelpoisuutta ei ollut määritetty etukäteen. Tässä yhteydessä ei siis voida väittää toissijaiseen päätetapahtumaan liittyvän ”ryhmien välisen testin” tilastollisesti merkitsemättömän tuloksen perusteella, että näiden kahden hoidon katsotaan olevan yhdenvertaisia ja hoidollisesti ekvivalenteja. Myöskään bioekvivalenssin marginaalia ei ollut määritetty etukäteen. Lääkevalmistekomitea totesi, että IDD0301-tutkimuksesta tehdyssä vertailukelpoisuuden post hoc -analyysissä (tutkimus IDD19033) ei ollut etukäteen määritettyä vertailukelpoisuuden marginaalia eikä tätä analyysia voitu käyttää hoidollisen ekvivalenssin osoittamiseen.

Hakija esitti kriittisten laatuominaisuuksien laatuvertailutietoja sekä vastaavia hyväksymiskriteerejä, joiden on täytyttävä, jotta voidaan osoittaa kahden lääkevalmisteen välinen farmaseuttinen ekvivalenssi. Siitä ei kuitenkaan oltu samaa mieltä, että esitetyillä kriittisillä laatuominaisuuksilla voitaisiin määritellä tämä monimutkainen lääkekuoto kattavasti. Siten farmaseuttista ekvivalenssia ei katsota näytetyksi toteen.

Tämän hybridihakemuksen tueksi hakija toimitti myös vapautumista koskevan in vitro -testin (IVRT). Testi on kehitetty ja validoitu Euroopan lääkeviraston suositusten mukaisesti. Kyseiset suositukset on esitetty paikallisesti käytettävien valmisteen laatua ja ekvivalenssia koskevassa ohjeluonnoksessa. Tämä testi ei mallinna in vivo -suorituskykyä, mutta sitä pidetään merkityksellisenä testinä lopputuotteen laadun valvonnassa, kun tuote saatetaan markkinoille tai sen kelpoisuusaika päättyy. Vapautumista koskevan in vitro -testin katsotaan soveltuvan myös lääkevalmisteen ja vertailulääkkeen keskinäiseen vertailuun. Sitä ei voi kuitenkaan käyttää yksinään kahden lääkevalmisteen vastaavuuden osoittamiseen, jos kyse on monimutkaisista formulaatioista. Kun valmisteen formulaatio on monimutkainen, hoidollisen ekvivalenssin osoittamiseen vaaditaan yleensä farmaseuttisen ekvivalenssin testin lisäksi läpäisykineettisen ekvivalenssin testi ja, jos mahdollista, farmakodynaamisen ekvivalenssin testi.

Hakemuksensa lisätueksi hakija toimitti muiden in vitro -tietojen (vapautumista koskevan in vitro -tutkimuksen) kanssa myös ihon läpäisyä koskevan in vitro -tutkimuksen tukeakseen hoidollisen ekvivalenssin väitettä. Valmiste on kehitetty vertailulääkkeen kaltaiseksi pH-arvon, viskositeetin ja pisaroiden hajonnan homogeenisuuden osalta. In vitro -läpäisymallin kliinistä ja teknistä validointia ei ole kuitenkaan suoritettu asianmukaisesti, eivätkä saadut tiedot ole osoittaneet testattavan lääkevalmisteen ja vertailulääkkeen hoidollista ekvivalenssia.

Lisäksi hakija toimitti kirjallisuudesta peräisin olevia tietoja. Ne koskevat EMLA-emulsiovoiteen tehoa, kun sitä käytetään ehjällä iholla tai sukuelinten limakalvoilla. Laaja viiteluettelo toimitettiin sen osoittamiseksi, että pysyvän lääkeyhdistelmän sisältävällä lidokaiini/prilokaiini 25 mg/g +

25 mg/g -emulsiovoidevalmisteella on kliinisesti merkitsevä paikallispuudutevaikutus sekä lapsilla että aikuisilla. Toimitetulla kirjallisuudella ei voida kuitenkaan vahvistaa hoidollista ekvivalenssia, koska tiedot, jotka osoittaisivat yhteyden kyseisiin kirjallisuudessa esitettyihin valmisteisiin, puuttuvat.

Yhteenvedon voidaan todeta, että tässä direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 3 kohdan mukaisessa hakemuksessa ei ole osoitettu riittävää yhteyttä EMLA-vertailulääkkeeseen hakijan toimittamien tietojen perusteella. Siksi tämä hybridihakemus ei voi perustua vertailulääkkeen hakemusaineiston tietoihin, eikä suotuisaa riski-hyötysuhdetta ehdotetussa käyttöaiheessa voida pitää osoitettuna.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea tarkasteli kyseistä direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan mukaista lausuntopyyntöä.
- Komitea tarkasteli kaikkia hakijan toimittamia ja suullisesti antamia tietoja, erityisesti kliinisen IDD0301-tutkimuksen ja siitä tehdyn post hoc -analyysin tuloksia, ihon läpäisyä / imeytymistä koskevan in vitro -tutkimuksen tuloksia, vapautumista koskevan in vitro -tutkimuksen tuloksia sekä kirjallisuusjulkaisuja. Näiden tietojen perusteella ei voitu osoittaa, että lääkevalmisteella ja vertailulääkkeellä on täysin samanlainen puudutusvaikutus.
- Komitea katsoi kaikkien toimitettujen tietojen arvioinnin perusteella ja kaikkien toimitettujen tutkimusten rajoitusten vuoksi, että tiedot ja tutkimukset eivät riittäneet osoittamaan yhteyttä vertailulääkkeeseen ja näin ollen farmaseuttista ja hoidollista ekvivalenssia ei näytetty toteen.

Tämän seurauksena komitea katsoo, että Lidocain/Prilocin IDETECin ja sen muiden kauppanimien hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa.

Näin ollen komitea suosittelee, että Lidocain/Prilocain IDETECin ja sen muiden kauppanimien myyntilupa evätään viitejäsenvaltiossa ja asianosaisissa jäsenvaltioissa.