

II. melléklet
Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

Ez a 29. cikk (4) bekezdése szerinti bizottság elé utalt eljárás a Lidocain/Prilocain IDETEC (lidokain/prilokain 25 mg/g + 25 mg/g) krémkészítményre és kapcsolódó nevekre a 2001/83/EK irányelv 10. cikkének (3) bekezdése szerint, decentralizált eljárás keretében benyújtott hibrid kérelemre vonatkozik. A referencia-gyógyszer az Emla krém.

Az International Drug Development 2019. április 19-én decentralizált eljárás keretében kérelmet nyújtott be a Lidocain/Prilocain IDETEC és kapcsolódó nevek (lidokain/prilokain 25 mg/g és 25 mg/g) krémre vonatkozóan.

A kérelem benyújtásának jogalapja: A 2001/83/EK irányelv 10. cikkének (3) bekezdése, hibrid beadvány.

A kérelmet a referencia-tagállamnak (RMS) nyújtották be, amely Dánia, az érintett tagállam (CMS) pedig Hollandia.

A referencia-gyógyszer az 1990 óta Franciaországban engedélyezett „EMLA 5 POUR CENT” krém (EMLA krém), amelynek jogosultja az Aspen Pharma Trading Limited. Több mint 10 éve forgalmazzák európai országokban, köztük Dániában, Norvégiában, Svédországban, Finnországban és Franciaországban. Az IMS adatbázisa szerint a készítményből 2019-ben körülbelül 1,5 millió egységet értékesítettek Európában.

Az első értékelés során Hollandia súlyos aggályokat vetett fel a készítmény és a referencia-gyógyszer terápiás egyenértékűségével kapcsolatban, amely a CMDh-eljárás során is megoldatlan maradt; ezért az eljárást 2021. március 5-én Dánia a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése alapján a CHMP elé terjesztette. Dánia felkérte a CHMP-t, hogy értékelje a 2021. március 5-i értesítésben felvetett, potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatot jelentő kifogások hatását¹.

A CHMP általi tudományos értékelés átfogó összegzése

A hibrid gyógyszerek részben a kiválasztott referencia-gyógyszerrel végzett preklinikai és klinikai vizsgálatok eredményeire, részben pedig új adatokra támaszkodnak. A 2001/83/EK irányelv 10. cikkének (3) bekezdésével összhangban a referencia-gyógyszer dokumentációjából származó adatokra támaszkodás egyik fő követelménye a referencia-gyógyszerrel való kapcsolat megállapítása.

Helyi hatást kiváltó, helyileg alkalmazott gyógyszerek esetében az összetétel, a gyógyszerforma, az alkalmazás módja vagy a gyártási folyamat változásai jelentősen befolyásolhatják a hatásosságot és/vagy a biztonságosságot. Ezenfelül a krémeket összetett gyógyszerformának tekintik, amelyek két különböző fázisból állnak: ez esetben a lidokain és a prilokain együttesen alkot belső fázisú olajos keveréket, a víz külső fázis, valamint emulgeálószeret is tartalmaz a készítmény. Ez összetett struktúrát ad a krémnek, nagyobb és kisebb cseppekkel, amelyekből a gyógyszerhatóanyagok a kívánt hatás (ebben az esetben helyi érzéstelenítés) kifejtése előtt felszabadulnak. A krémet nem szabványos, komplex gyártási eljárással állítják elő, és a gyártási folyamat során alkalmazott körülmények befolyásolhatják a krém minőségét és állagát (például a homogenizáció beállítási befolyásolhatják az olajos fázisból származó cseppek részecskeméretét). E szempontok miatt az egyenértékűség bizonyítása a két gyógyszer összehasonlítása alapján nem végezhető el kizárólag a minőségi adatok tekintetében.

Ezért igazolni kell, hogy a jóváhagyandó gyógyszer terápiás szempontból egyenértékű a kiválasztott referencia-gyógyszerrel.

¹ A „potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázat” meghatározása a [lehetséges súlyos közegészségügyi kockázat meghatározásáról szóló iránymutatásban](#) található.

E hibrid kérelem alátámasztására a kérelmező benyújtott egy klinikai vizsgálatot (IDD0301 vizsgálat), összehasonlító minőségi adatokat, egy in vitro bőrpermeációs vizsgálatot (IVPT), egy in vitro felszabadulási vizsgálatot (IVRT) és publikált szakirodalmakat.

Az IDD0301 klinikai vizsgálat egy randomizált, kettős vak, kontrollos, egy centrumos vizsgálat, amelynek célja a lidokain/prilokain 25 mg/g + 25 mg/g krém elfogadhatóságának, hatásosságának és biztonságosságának ellenőrzése az EMLA krémmel összehasonlítva, vénás vérvételt követően gyermekgyógyászati betegeknél. A vizsgálat elsődleges végpontja a krém elfogadhatósága volt, amelyet kérdőívvel mértek. A másodlagos végpont a fájdalom volt, amelyet a fájdalom erősségét rajzolt arcokkal ábrázoló módosított skálán (FPS-R) határoztak meg. Később előterjesztették a vizsgálatot a két készítmény közötti non-inferioritás alátámasztására. Azonban ez a vizsgálat nem fogadható el olyan adatok biztosítására, amelyek alapján megállapítható lenne a jóváhagyandó gyógyszer és a referencia-gyógyszer egyenértékűsége, mivel a kezelési készítmények közötti egyenlőség, superioritás vagy non-inferioritás értékelésének szándéka nem volt előre meghatározva. E tekintetben a másodlagos végpontra vonatkozó „csoportok közötti teszt” statisztikailag nem szignifikáns eredménye nem használható annak alátámasztására, hogy a két kezelés egyenlő és terápiás szempontból egyenértékű. Továbbá a biológiai egyenértékűség határértéke nem volt előre meghatározott. A CHMP megállapította, hogy az IDD0301 vizsgálat során elvégzett post hoc non-inferioritási elemzés (IDD19033 vizsgálat) nem rendelkezett előre meghatározott non-inferioritási (NI) határral, és nem volt használható a terápiás egyenértékűség kimutatására.

A kérelmező bemutatta a kritikus minőségi jellemzőkre vonatkozó minőségi összehasonlító adatokat és a megfelelő elfogadási kritériumokat, amelyeket két gyógyszer gyógyszerészeti egyenértékűségének igazolására kell alkalmazni. Nem született azonban megállapodás arról, hogy a javasolt kritikus minőségi jellemzők teljes mértékben jellemeznék-e ezt az összetett gyógyszerformát, így a gyógyszerészeti egyenértékűség nem tekinthető megállapítottnak.

E hibrid kérelem alátámasztására a kérelmező egy in vitro hatóanyagleadási vizsgálatot (IVRT) is benyújtott. Ezen IVRT kidolgozása és validálása a bőrfelszínen alkalmazott készítmények minőségére és egyenértékűségére vonatkozó iránymutatás-tervezetben felvázolt EMA-ajánlások szerint történt. A vizsgálat nem modellezi az in vivo teljesítményt, de releváns vizsgálatnak minősül a késztermék felszabadításakor és az eltarthatósági idő végén esedékes minőségellenőrzés szempontjából. Az IVRT szintén alkalmasnak tekinthető a gyógyszer és a referencia-gyógyszer összehasonlíthatóságára, de összetett készítmények esetében nem alkalmazható önmagában a két gyógyszer egyenértékűségének igazolására. Mivel a termék összetett készítmény, a gyógyszerészeti egyenértékűségen kívül permeációs kinetikai vizsgálatokra és, ha lehetséges, farmakodinámiai egyenértékűségi vizsgálatokra is szükség van a terápiás egyenértékűség megállapításához.

A kérelem további alátámasztására a kérelmező egy in vitro bőrpermeációs (IVPT) vizsgálatot is benyújtott más in vitro adatokkal (IVRT) kombinálva, a terápiás egyenértékűségre vonatkozó állítás alátámasztására. A készítményt úgy fejlesztették ki, hogy a pH-ja, viszkozitása és a szemcseméret-eloszlás homogenitása tekintetében hasonló legyen a referencia-gyógyszerhez. Az in vitro permeációs modell klinikai és technikai validálását azonban nem végezték el megfelelően, és a vizsgálati gyógyszer és a referencia-gyógyszer közötti terápiás egyenértékűséget az adatok nem igazolták.

Továbbá a kérelmező szakirodalmi adatokat nyújtott be a nem ép bőrön vagy a genitális nyálkahártyán alkalmazott EMLA krém hatásosságáról. Átfogó hivatkozási listát nyújtottak be a lidokain/prilokain 25 mg/g + 25 mg/g krém fix gyógyszer-kombinációs készítmény klinikailag releváns helyi érzéstelenítő hatásának igazolására gyermekeknél és felnőtteknél egyaránt. A

benyújtott szakirodalom azonban nem támaszthatja alá a további terápiás egyenértékűséget, mivel nem voltak áthidaló adatok a szakirodalomban ismertetett készítményekhez.

Következésképpen a 2001/83/EK irányelv 10. cikkének (3) bekezdése szerinti kérelem vonatkozásában a kérelmező által benyújtott adatok alapján nem sikerült kielégítő összefüggést megállapítani az EMLA referenciakészítménnyel. Ennek eredményeként ez a hibrid beadvány nem támaszkodhat a referencia-gyógyszer dokumentációjában szereplő adatokra, és a kérelmezett javallatban a pozitív előny-kockázat profil nem tekinthető igazoltnak.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése szerinti betérjesztést;
- A bizottság megvizsgálta a benyújtott és a kérelmező által szóban előadott adatok összességét, különösen az IDD0301 klinikai vizsgálat és annak post hoc elemzése eredményeit, az in vitro perkután felszívódási vizsgálat (IVPT) eredményeit, az in vitro felszabadulási vizsgálat (IVRT) eredményeit és a publikált szakirodalmat. Ezen adatok alapján a gyógyszer és a referencia-gyógyszer közötti egyenértékű érzéstelenítő hatást nem lehetett megállapítani.
- Az összes benyújtott adat értékelése alapján és az összes benyújtott vizsgálat korlátai miatt a bizottság arra a véleményre jutott, hogy ezek nem elégségesek a referencia-gyógyszerrel való kapcsolat megállapításához, és ezért a gyógyszerészeti és terápiás egyenértékűséget nem igazolták.

Ennek következtében a bizottság úgy véli, hogy a Lidocain/Prilocain IDETEC és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja nem kedvező.

Ezért a bizottság javasolja a referencia- és az érintett tagállam(ok)ban a Lidocain/Prilocain IDETEC és kapcsolódó nevek vonatkozó forgalombahozatali engedély kiadásának elutasítását.