

**Bijlage II**  
**Wetenschappelijke conclusies**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Deze verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, betreft een hybride aanvraag voor de crème Lidocain/Prilocain IDETEC (lidocaine/prilocaine 25 mg/g + 25 mg/g) en verwante namen die in het kader van de gedecentraliseerde procedure overeenkomstig artikel 10, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EC wordt toegepast. Het referentiegeneesmiddel is EMLA-crème.

Op 19 april 2019 werd door International Drug Development een aanvraag ingediend in het kader van de gedecentraliseerde procedure voor de crème Lidocain/Prilocain IDETEC en verwante namen (lidocaine/prilocaine 25 mg/g en 25 mg/g).

De rechtsgrondslag op basis waarvan de aanvraag werd ingediend, is: hybride aanvraag overeenkomstig artikel 10, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EC.

Deze aanvraag werd ingediend bij de rapporterende lidstaat: Denemarken, en de betrokken lidstaat: Nederland.

Het referentiegeneesmiddel is de crème 'EMLA 5 POUR CENT' (EMLA-crème) van Aspen Pharma Trading Limited, die sinds 1990 in Frankrijk is geregistreerd. Het middel is al meer dan tien jaar in de handel in Europese landen, waaronder Denemarken, Noorwegen, Zweden, Finland en Frankrijk. Volgens de IMS-databank werden in 2019 in Europa ongeveer 1,5 miljoen eenheden van het product verkocht.

Tijdens de oorspronkelijke beoordeling heeft Nederland ernstige bedenkingen geuit met betrekking tot de therapeutische equivalentie aan het referentiegeneesmiddel, die ook tijdens de CMD(h)-procedure niet waren opgelost; daarom werd de procedure op 5 maart 2021 door Denemarken verder verwezen naar het CHMP krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EC. Denemarken verzocht het CHMP het effect te beoordelen van de in de kennisgeving van 5 maart 2021 aangevoerde bezwaren die werden geacht een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid te vormen<sup>1</sup>.

## **Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP**

Hybride geneesmiddelen zijn deels afhankelijk van de resultaten van preklinische tests en klinische proeven met het gekozen referentiegeneesmiddel en deels van nieuwe gegevens. Overeenkomstig artikel 10, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EC is het tot stand brengen van een overbrugging naar het referentiegeneesmiddel een van de belangrijkste vereisten om te vertrouwen op de gegevens uit het dossier van het referentiegeneesmiddel.

Voor lokaal werkende, lokaal toegepaste geneesmiddelen kunnen veranderingen in formulering, doseringsvorm, wijze van toediening of productieproces de werkzaamheid en/of veiligheid aanzienlijk beïnvloeden. Daarnaast worden crèmes beschouwd als een complexe farmaceutische vorm die bestaat uit twee verschillende fasen, namelijk de combinatie van lidocaïne en prilocaïne als een inwendig olieachtig mengsel, water als uitwendige fase en emulgatoren. Dit geeft de crème een complexe structuur met grotere en kleinere druppeltjes waaruit de werkzame farmaceutische bestanddelen moeten vrijkomen voordat ze hun beoogde werking kunnen uitoefenen (in dit geval lokale anesthesie). De crème wordt vervaardigd met behulp van een niet-standaard, complex productieproces en de omstandigheden tijdens het productieproces kunnen van invloed zijn op de kwaliteit en consistentie van de crème (de omgeving voor homogenisering kunnen bijvoorbeeld de deeltjesgrootte van de druppeltjes tijdens de oliephase beïnvloeden). Met name vanwege deze aspecten kan de gelijkwaardigheid van de twee geneesmiddelen niet uitsluitend met betrekking tot kwaliteitsgegevens worden aangetoond.

---

<sup>1</sup> De definitie van "potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid" is te vinden in het [Richtsnoer voor de definitie van een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid](#).

Daarom moet worden aangetoond dat het goed te keuren geneesmiddel therapeutisch gelijkwaardig is aan het gekozen referentiegeneesmiddel.

Ter ondersteuning van deze hybride aanvraag diende de aanvrager een klinisch onderzoek (onderzoek IDD0301), vergelijkende kwaliteitsgegevens, een in-vitro-onderzoek naar huidpermeatie, een in-vitro-vrijgavetest en gepubliceerde literatuur in.

Klinisch onderzoek IDD0301, een gerandomiseerd, dubbelblind, gecontroleerd, monocentrisch onderzoek ter controle van de aanvaardbaarheid, werkzaamheid en veiligheid van lidocaïne/prilocaine 25 mg/g + 25 mg/g-crème ten opzichte van EMLA-crème na een venapunctie bij pediatrische patiënten. Het primaire eindpunt van het onderzoek was de aanvaardbaarheid van de crème, die aan de hand van een vragenlijst werd gemeten. Het secundaire eindpunt was pijn zoals beoordeeld aan de hand van de herziene pijnschaal voor het gezicht ('faces pain scale', FPS-R). Later werd het onderzoek ingediend ter ondersteuning van de non-inferioriteit tussen beide middelen. Dit onderzoek kan echter niet worden aanvaard om gegevens te leveren waarmee de equivalentie tussen het goed te keuren geneesmiddel en het referentiegeneesmiddel kan worden vastgesteld, aangezien het voornemen om gelijkheid, superioriteit of non-inferioriteit tussen de behandelingsmiddelen te beoordelen niet vooraf was vastgesteld. In dit verband kan een statistisch niet-significant resultaat van de 'tussen groepen-test' op het secundaire eindpunt niet worden gebruikt om te stellen dat de twee behandelingen als gelijk en therapeutisch gelijkwaardig worden beschouwd. Bovendien was de bio-equivalentiemarge niet vooraf vastgesteld. Het CHMP merkte op dat de post-hoc non-inferioriteitsanalyse (onderzoek IDD19033), die werd uitgevoerd op basis van onderzoek IDD0301, geen vooraf vastgestelde non-inferioriteitsmarge (NI) had en niet kon worden gebruikt om therapeutische equivalentie aan te tonen.

De aanvrager presenteerde vergelijkende kwaliteitsgegevens over kritieke kwaliteitskenmerken en overeenkomstige acceptatiecriteria die moeten worden toegepast om farmaceutische equivalentie tussen twee geneesmiddelen aan te tonen. Men was het er echter niet over eens dat de voorgestelde kritieke kwaliteitskenmerken deze complexe farmaceutische vorm volledig konden karakteriseren en daarom wordt de farmaceutische equivalentie niet bewezen geacht.

Ter ondersteuning van deze hybride aanvraag heeft de aanvrager ook een in-vitro-vrijgiftetest overgelegd. Deze vrijgiftetest is ontwikkeld en gevalideerd volgens de aanbevelingen van het EMA die zijn uiteengezet in het ontwerprichtsnoer voor de kwaliteit en gelijkwaardigheid van topische middelen. De test modelleert niet de in-vivoprestaties, maar wordt beschouwd als een relevante test voor kwaliteitscontrole van het eindproduct bij vrijgifte en aan het einde van de houdbaarheidstermijn. De in-vitro-vrijgavetest wordt ook geschikt geacht voor vergelijkbaarheid tussen het geneesmiddel en het referentiegeneesmiddel, maar kan in geval van een complexe formulering niet op zichzelf worden gebruikt om equivalentie van de twee geneesmiddelen aan te tonen. Aangezien het product een complexe formulering heeft, zijn in de regel naast de farmaceutische equivalentie permeatiekinetische en, indien mogelijk, farmacodynamische equivalentietests noodzakelijk om de therapeutische equivalentie vast te stellen.

Ter verdere ondersteuning van de aanvraag overlegde de aanvrager ook een in-vitro-onderzoek naar huidpermeatie in combinatie met andere in-vitro-gegevens ter ondersteuning van de claim inzake therapeutische equivalentie. Het middel werd zodanig ontwikkeld dat het vergelijkbaar is met het referentiemiddel wat betreft de pH, viscositeit en homogeniteit van de globulinedispersie. De klinische validatie en technische validatie van het in-vitro-permeatiemodel zijn echter niet adequaat uitgevoerd en de gegevens hebben geen therapeutische equivalentie aangetoond tussen het onderzoeksgeneesmiddel en het referentiegeneesmiddel.

Verder heeft de aanvrager gegevens uit de literatuur overgelegd over de werkzaamheid van EMLA-crème op niet-intacte huid of genitale slijmvliezen. Er werd een uitgebreide referentielijst overgelegd om een klinisch relevant lokaal anesthetisch effect van het vaste

geneesmiddelcombinatiemiddel lidocaïne/prilocaïne 25 mg/g + 25 mg/g-crème bij zowel kinderen als volwassenen aan te tonen. De ingediende literatuur kan echter geen verdere therapeutische equivalentie onderbouwen omdat er geen overbruggingsgegevens voor de in de literatuur beschreven producten beschikbaar waren.

Concluderend kan worden gesteld dat voor deze aanvraag krachtens artikel 10, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EC geen toereikende overbrugging aan het referentiemiddel EMLA is vastgesteld op basis van de door de aanvrager verstrekte gegevens. Bijgevolg kan deze hybride aanvraag niet berusten op de gegevens in het dossier van het referentiegeneesmiddel en kan een positieve baten-risicoverhouding voor de geclaimde indicatie niet als vastgesteld worden beschouwd.

### **Redenen voor het CHMP-advies**

Overwegende hetgeen volgt:

- het Comité heeft de verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG beoordeeld;
- het CHMP heeft het geheel aan overgelegde en in een mondelinge toelichting door de aanvrager gepresenteerde gegevens beoordeeld, in het bijzonder de resultaten van het klinische onderzoek IDD0301 en de bijbehorende post-hocanalyse, de resultaten van het in-vitro-percutane onderzoek/in-vitro-onderzoek naar de absorptie, de resultaten van het in-vitro-onderzoek naar de afgifte en de gepubliceerde literatuur. Op basis van deze gegevens kon geen equivalent anesthetisch effect tussen het geneesmiddel en het referentiegeneesmiddel worden vastgesteld.
- Op basis van de beoordeling van alle ingediende gegevens en vanwege de beperkingen van alle ingediende onderzoeken was het Comité van mening dat deze niet voldoende waren om een overbrugging te vormen naar het referentiegeneesmiddel en dat daarom de farmaceutische en therapeutische equivalentie niet was aangetoond.

Het Comité is derhalve van mening dat de baten-risicoverhouding van Lidocain/Prilocain IDETEC en verwante namen niet gunstig is.

Het Comité adviseert daarom om de vergunning voor het in de handel brengen van Lidocain/Prilocain IDETEC en verwante namen in de referentielidstaat en de betrokken lidstaat/lidstaten te weigeren.