

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Toto postúpenie veci podľa článku 29 ods. 4 sa týka hybridnej žiadosti pre liek Lidocain/Prilocain IDETEC krém (lidokaín/prilokaín 25 mg/g + 25 mg/g) a súvisiace názvy, ktorá bola podaná v súlade s článkom 10 ods. 3 smernice 2001/83/ES v rámci decentralizovaného postupu. Referenčným liekom je krém Emla.

Dňa 19. apríla 2019 spoločnosť International Drug Development predložila žiadosť v rámci decentralizovaného postupu pre liek Lidocain/Prilocain IDETEC krém a súvisiace názvy (lidokaín/prilokaín 25 mg/g a 25 mg/g).

Právny základ, podľa ktorého bola žiadosť podaná: hybridná žiadosť podľa článku 10 ods. 3 smernice 2001/83/ES.

Táto žiadosť bola predložená referenčnému členskému štátu: Dánsko a dotknutému členskému štátu: Holandsko.

Referenčným liekom je krém EMLA 5 POUR CENT (krém EMLA) od spoločnosti Aspen Pharma Trading Limited registrovanej od roku 1990 vo Francúzsku. Už viac ako 10 rokov je na trhu v európskych krajinách vrátane Dánska, Nórska, Švédska, Fínska a Francúzska. Podľa databázy IMS sa v roku 2019 v Európe predalo približne 1,5 milióna jednotiek tohto lieku.

Počas pôvodného hodnotenia Holandsko vzneslo dôležité výhrady týkajúce sa terapeutickej ekvivalencie s referenčným liekom, ktoré ostali nevyriešené aj v priebehu postupu koordinačnej skupiny CMDh, preto Dánsko 5. marca 2021 postúpilo konanie výboru CHMP podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES. Dánsko požiadalo výbor CHMP, aby posúdil vplyv výhrad vznesených v oznámení z 5. marca 2021, ktoré boli považované za potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie¹.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom CHMP

Hybridné lieky sa čiastočne spoliehajú na výsledky predklinických testov a klinických skúšok vybraného referenčného lieku a čiastočne na nové údaje. V súlade s článkom 10 ods. 3 smernice 2001/83/ES je jednou z hlavných požiadaviek na využívanie údajov z dokumentácie referenčného lieku stanovenie prepojenia s referenčným liekom.

Pokiaľ ide o lokálne pôsobiace, lokálne aplikované lieky (LALA), zmeny v zložení, forme dávkovania, spôsobe podávania alebo vo výrobnom procese môžu významne ovplyvniť účinnosť a/alebo bezpečnosť. Krémy sa navyše považujú za komplexnú liekovú formu pozostávajúcu z dvoch rôznych fáz, t. j. lidokaínu a prilokaínu spolu ako vnútornej olejovitej zmesi, vody ako vonkajšej fázy a emulgátorov. To dáva krémú zložitú štruktúru s väčšími a menšími kvapôčkami, z ktorých sa musia uvoľniť účinné farmaceutické látky predtým, ako môžu vyvolať zamýšľaný účinok (v tomto prípade lokálnu anestéziu). Krém sa vyrába pomocou neštandardného, komplexného výrobného procesu a podmienky používané počas výrobného procesu môžu ovplyvniť kvalitu a konzistenciu krému (napr. homogenizačné nastavenia môžu ovplyvniť veľkosť častíc kvapôčok olejovej fázy). Vzhľadom na tieto aspekty sa preukázanie ekvivalencie porovnaním uvedených dvoch liekov nemôže vykonať len v súvislosti s údajmi o kvalite.

Je preto potrebné preukázať, že liek, ktorý sa má schváliť, je terapeuticky ekvivalentný zvolenému referenčnému lieku.

¹ Vymedzenie pojmu „potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie“ sa nachádza v [Usmernení k vymedzeniu potenciálneho závažného rizika pre verejné zdravie](#).

Na podporu tejto hybridnej žiadosti žiadateľ predložil klinickú štúdiu (štúdiu IDD0301), porovnávacie údaje o kvalite, štúdiu permeácie kožou in vitro (IVPT), testovanie uvoľňovania in vitro (IVRT) a uverejnenú literatúru.

Klinická štúdia IDD0301, randomizovaná, dvojito zaslepená, kontrolovaná štúdia vykonaná v jednom centre na kontrolu prijateľnosti, účinnosti a bezpečnosti lidokaínu/prilokaínu 25 mg/g + 25 mg/g krému v porovnaní s krémom EMLA po venepunktúre u pediatrických pacientov. Primárnym parametrom štúdie bola prijateľnosť krému, ktorá sa merala pomocou dotazníka. Sekundárnym parametrom bola bolesť hodnotená podľa revidovanej tvárovej stupnice bolesti (FPS-R). Neskôr bola štúdia predložená na podporu neinferiority medzi oboma liekmi. Táto štúdia však nemôže byť akceptovaná ako zdroj údajov na stanovenie rovnocennosti medzi liekom, ktorý sa má schváliť, a referenčným liekom, keďže zámer vyhodnotiť rovnosť, superioritu alebo neinferioritu medzi liekmi nebol vopred stanovený. V tejto súvislosti sa nemôže použiť štatisticky nevýznamný výsledok „testu s porovnaním skupín“ týkajúci sa sekundárneho parametra na tvrdenie, že tieto dva lieky sa považujú za rovnaké a terapeuticky rovnocenné. Navyše nebolo stanovené rozpätie biologickej rovnocennosti. Výbor CHMP poznamenal, že post-hoc analýza neinferiority (štúdia IDD19033) vykonaná v porovnaní so štúdiou IDD0301 nemala vopred stanovenú hranicu neinferiority (NI) a nebolo možné ju použiť na preukázanie terapeutickú ekvivalencie.

Žiadateľ predložil porovnávacie údaje o kvalite týkajúce sa kritických atribútov kvality a zodpovedajúce kritériá prijateľnosti, ktoré by sa mali použiť na preukázanie farmaceutickej rovnocennosti oboch liekov. Nebol však dosiahnutý súhlas s tým, že navrhované kritické atribúty kvality by mohli úplne charakterizovať túto komplexnú liekovú formu, preto sa farmaceutická ekvivalencia nepovažuje za preukázanú.

Na podporu tejto hybridnej žiadosti žiadateľ predložil aj testovanie uvoľňovania in vitro (IVRT). Toto IVRT bolo vypracované a potvrdené v súlade s odporúčaniami agentúry EMA uvedenými v návrhu usmernenia o kvalite a rovnocennosti topických liekov. Test nemodeluje účinok in vivo, ale považuje sa za relevantný test na kontrolu kvality hotového lieku pri uvoľnení a na konci času použiteľnosti. IVRT sa tiež považuje za vhodné z hľadiska porovnateľnosti lieku s referenčným liekom, ale v prípade komplexných zmesí sa nemôže použiť samotné na preukázanie ekvivalencie týchto dvoch liekov. Keďže daný liek je komplexnou zmesou, na stanovenie terapeutickú ekvivalencie sa okrem farmaceutickej ekvivalencie zvyčajne vyžadujú aj testy permeačnej kinetickej a, ak je to možné, aj farmakodynamickej ekvivalencie.

Na ďalšiu podporu žiadosti predložil žiadateľ aj štúdiu permeácie kožou in vitro (IVPT) v kombinácii s ďalšími údajmi in vitro (IVRT) na podporu nároku na terapeutickú ekvivalenciu. Liek bol vyvinutý tak, aby bol podobný referenčnému lieku, pokiaľ ide o pH, viskozitu a homogenitu disperzie globúl. Klinická validácia a technická validácia modelu permeácie in vitro však neboli vykonané dostatočne a údaje nepreukázali terapeutickú ekvivalenciu medzi testovaným liekom a referenčným liekom.

Žiadateľ okrem toho predložil informácie z literatúry o účinnosti krému EMLA na porušenej koži alebo sliznici genitálií. Bol predložený komplexný referenčný zoznam na preukázanie klinicky relevantného lokálneho anestetického účinku lieku, ktorý je fixnou kombináciou liekov lidokaínu/prilokaínu v dávke 25 mg/g + 25 mg/g krému, u detí aj dospelých. Predložená literatúra však nemôže hlbšie opodstatniť terapeutickú ekvivalenciu, pretože neexistujú žiadne prepájajúce údaje k liekom opísaným v literatúre.

Na záver možno konštatovať, že v prípade tejto žiadosti podľa článku 10 ods. 3 smernice 2001/83/ES nebolo na základe údajov poskytnutých žiadateľom stanovené uspokojivé prepojenie k referenčnému lieku EMLA. Preto sa táto hybridná žiadosť nemôže opierať o údaje obsiahnuté v dokumentácii k referenčnému lieku a pozitívny pomer prínosu a rizika v nárokovanej indikácii sa nemôže považovať za stanovený.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Kedže:

- Výbor vzal na vedomie postúpenie veci podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES.
- Výbor vzal na vedomie celkové údaje, ktoré žiadateľ predložil a prezentoval v rámci ústneho vysvetlenia, najmä výsledky klinickej štúdie IDD0301 a jej analýzy post-hoc, výsledky perkutánnej/absorpčnej štúdie in vitro (IVPT), výsledky štúdie uvoľňovania in vitro (IVRT) a uverejnenú literatúru. Na základe týchto údajov nebolo možné stanoviť ekvivalentný anestetický účinok lieku a referenčného lieku.
- Na základe posúdenia všetkých predložených údajov a vzhľadom na obmedzenia všetkých predložených štúdií výbor dospel k názoru, že tieto údaje nie sú dostatočné na stanovenie prepojenia s referenčným liekom a preto nebola preukázaná farmaceutická a terapeutická ekvivalencia.

Výbor preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika lieku Lidocain/Prilocain IDETEC a súvisiace názvy nie je priaznivý.

Výbor preto odporúča zamietnuť povolenie na uvedenie lieku Lidocain/Prilocain IDETEC a súvisiace názvy na trh v referenčnom a v dotknutom členskom štáte (členských štátoch).