

**Priloga II**  
**Znanstveni zaključki**

## Znanstveni zaključki

Ta napotitev v skladu s členom 29(4) zadeva hibridno vlogo za zdravilo Lidocain/Prilocain IDETEC (lidokain/prilokain 25 mg/g + 25 mg/g) krema in povezana imena, ki so bila predložena v skladu s členom 10(3) Direktive 2001/83/ES po decentraliziranem postopku. Referenčno zdravilo je zdravilo Emla krema.

Mednarodna organizacija za razvoj zdravil je 19. aprila 2019 po decentraliziranem postopku predložila vlogo za zdravilo Lidocain/Prilocain IDETEC krema in povezana imena (lidokain/prilokain 25 mg/g in 25 mg/g).

Pravna podlaga, na podlagi katere je bila predložena vloga, je: hibridna vloga (na podlagi člena 10(3) Direktive 2001/83/ES).

Ta vloga je bila predložena referenčni državi članici: Danski in zadevni državi članici: Nizozemski.

Referenčno zdravilo je zdravilo „EMLA 5 POUR CENT“ krema (zdravilo EMLA krema) družbe Aspen Pharma Trading Limited, ki je v Franciji registrirana od leta 1990. V evropskih državah, vključno z Dansko, Norveško, Švedsko, Finsko in Francijo, se trži že več kot 10 let. Glede na podatkovno zbirko IMS je bilo leta 2019 v Evropi prodanih približno 1,5 milijona enot zdravila.

Med prvotno oceno je Nizozemska izrazila večje pomisleke glede terapevtske enakovrednosti z referenčnim zdravilom, ki tudi med postopkom skupine CMDh niso bili razrešeni, zato je Danska postopek 5. marca 2021 v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES nadalje napotila na odbor CHMP. Danska je odbor CHMP zaprosila, naj oceni vpliv ugovorov, ki so bili navedeni v uradnem obvestilu z dne 5. marca 2021 in za katere se šteje, da bi lahko pomenili morebitno resno tveganje za javno zdravje<sup>1</sup>.

## Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora CHMP

Hibridna zdravila se deloma opirajo na rezultate predkliničnih preskusov in kliničnih preskušanj izbranega referenčnega zdravila, deloma pa na nove podatke. V skladu s členom 10(3) Direktive 2001/83/ES je ena od glavnih zahtev za sklicevanje na podatke iz dokumentacije referenčnega zdravila vzpostavitev povezave z referenčnim zdravilom.

Pri lokalno delujočih, lokalno uporabljenih zdravilih (LALA) lahko spremembe v formulaciji, farmacevtski obliki, načinu uporabe ali proizvodnem postopku pomembno vplivajo na učinkovitost in/ali varnost. Poleg tega se kreme štejejo za kompleksno farmacevtsko obliko, sestavljeno iz dveh različnih faz, tj. lidokaina in prilokaina skupaj v obliki notranje oljnate mešanice, vode kot zunanje faze in emulgatorjev. Tako ima krema kompleksno sestavo z večjimi in manjšimi kapljicami, iz katerih se morajo sproščati aktivne farmacevtske sestavine, preden lahko začnejo delovati (v tem primeru je to lokalna anestezija). Krema se proizvaja po nestandardnem, kompleksnem proizvodnem postopku, pogoji, ki se uporabljajo med proizvodnim postopkom, pa lahko vplivajo na kakovost in konsistentnost kreme (npr. homogenizacijske nastavitve lahko vplivajo na velikost delcev oljnih kapljic). Zlasti zaradi teh vidikov ni mogoče dokazati enakovrednosti s primerjavo med obema zdraviloma samo glede na podatke o kakovosti.

Zato je treba dokazati, da je zdravilo, ki naj bi bilo odobreno, terapevtsko enakovredno izbranemu referenčnemu zdravilu.

V podporo tej hibridni vlogi je predlagatelj predložil klinično študijo (študijo IDD0301), primerjalne podatke o kakovosti, in vitro študijo kožne prepustnosti (IVPT), in vitro preskušanje sproščanja (IVRT) ter objavljeno literaturo.

---

<sup>1</sup> Opredelitev „možno resno tveganje za javno zdravje“ je na voljo v [Smernicah za opredelitev možnega resnega tveganja za javno zdravje](#).

Klinična študija IDD0301, randomizirana, dvojno slepa, nadzorovana, enocentrična študija za preverjanje sprejemljivosti, učinkovitosti in varnosti lidokaina/prilokaina v odmerku 25 mg/g + 25 mg/g krema v primerjavi z zdravilom EMLA krema po venepunkciji pri pediatričnih bolnikih. Primarna končna točka študije je bila sprejemljivost kreme, ki so jo merili z vprašalnikom. Sekundarna končna točka je bila bolečina, ocenjena na podlagi revidirane lestvice bolečine z obrazci (FPS-R). Pozneje je bila predložena študija v podporo neinferiornosti obeh zdravil. Vendar te študije ni mogoče sprejeti za predložitev podatkov za ugotavljanje enakovrednosti zdravila, ki naj bi bilo odobreno, in referenčnega zdravila, saj namen vrednotenja enakosti, superiornosti ali neinferiornosti zdravil ni bil predhodno določen. V zvezi s tem se statistično nepomemben rezultat „testiranja med skupinami“ za sekundarno opazovano končno točko ne more uporabiti za trditev, da se obe zdravljenji štejeta za enaki in terapevtsko enakovredni. Poleg tega bioekvivalenčna meja ni bila določena. CHMP je ugotovil, da post-hoc analiza neinferiornosti (študija IDD19033), opravljena nad študijo IDD0301, ni imela vnaprej določene meje neinferiornosti (NI) in je ni bilo mogoče uporabiti za dokaz terapevtske enakovrednosti.

Predlagatelj je predstavil primerjalne podatke o kakovosti ključnih kakovostnih lastnosti in ustreznosti merila sprejemljivosti, ki jih je treba uporabiti za dokaz farmacevtske enakovrednosti dveh zdravil. Vendar ni bilo dogovorjeno, da bi lahko predlagane kritične lastnosti kakovosti v celoti opredelile to kompleksno farmacevtsko obliko, zato se farmacevtska enakovrednost ne šteje za ugotovljeno.

V podporo tej hibridni vlogi je predlagatelj predložil tudi testiranje sproščanja in vitro (IVRT). Testiranje IVRT je bilo razvito in potrjeno v skladu s priporočili agencije EMA, navedenimi v osnutku smernice o kakovosti in enakovrednosti topičnih zdravil. Test ne modelira učinkovitosti in vivo, temveč se šteje za ustrezen test za nadzor kakovosti končnega zdravila ob sproščanju in ob izteku roka uporabnosti. Tudi test IVRT se šteje za primeren za primerljivost zdravila z referenčnim zdravilom, vendar ga ni mogoče uporabiti samostojno za dokaz enakovrednosti dveh zdravil v primeru kompleksnih formulacij. Ker je zdravilo kompleksna formulacija, so za ugotavljanje terapevtske enakovrednosti poleg farmacevtske enakovrednosti običajno potrebni preskusi prepustnosti in, če je mogoče, farmakodinamični preskusi enakovrednosti.

V nadaljnjo podporo vlogi je predlagatelj predložil tudi študijo in vitro o prepustnosti kože (IVPT) v kombinaciji z drugimi podatki in vitro (IVRT), da bi podprl trditev o terapevtski enakovrednosti. Zdravilo je bilo razvito tako, da je podobno referenčnemu zdravilu glede pH, viskoznosti in homogenosti disperzije globul. Klinična in tehnična validacija modela prepustnosti in vitro pa nista bili ustrezno izvedeni in podatki niso dokazali terapevtske enakovrednosti testnega in referenčnega zdravila.

Poleg tega je predlagatelj predložil informacije iz literature o učinkovitosti zdravila EMLA krema na nepoškodovani koži ali sluznici spolovil. Predložen je bil izčrpen referenčni seznam za dokaz klinično pomembnega lokalnega anestetičnega učinka fiksne kombinacije zdravil z lidokainom/prilokainom 25 mg/g + 25 mg/g krema pri otrocih in odraslih. Vendar predložena literatura ne more dodatno utemeljiti terapevtske enakovrednosti, ker ni bilo premostitvenih podatkov za zdravila, opisana v literaturi.

Za to vlogo v skladu s členom 10(3) Direktive 2001/83/ES torej na podlagi podatkov, ki jih je predložil predlagatelj, ni bila ugotovljena zadovoljliva povezava z referenčnim zdravilom EMLA. Zato se ta hibridna vloga ne more zanašati na podatke iz dokumentacije referenčnega zdravila, pozitivnega razmerja med tveganji in koristmi pri predlagani indikaciji pa ni mogoče dokazati.

## **Podlaga za mnenje odbora CHMP**

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES;
- odbor je proučil vse podatke, ki jih je predlagatelj predložil in predstavil v ustni obrazložitvi, zlasti rezultate klinične študije IDD0301 in njene post hoc analize, rezultate perkutane študije/študije absorpcije in vitro (IVPT), rezultate študije sproščanja in vitro (IVRT) ter objavljeno literaturo. Na podlagi teh podatkov ni bilo mogoče ugotoviti enakovrednega anestetičnega učinka med zdravilom in referenčnim zdravilom.
- Na podlagi ocene vseh predloženih podatkov in zaradi omejitev vseh predloženih študij je odbor menil, da ti ne zadostujejo za dokaz povezave z referenčnim zdravilom, zato farmacevtska in terapevtska enakovrednost nista bili dokazani.

Odbor zato meni, da razmerje med tveganji in koristmi zdravila Lidocain/Prilocain IDETEC in povezanih imen ni ugodno.

Odbor zato priporoča zavrnitev vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom Lidocain/Prilocain IDETEC in povezanimi imeni v referenčnih in zadevnih državah članicah.