

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Detta hänskjutningsförfarande enligt artikel 29.4 avser en hybridansökan för Lidocain/Prilocain IDETEC (lidokain/prilokain 25 mg/g + 25 mg/g) kräm och associerade namn enligt artikel 10.3 i direktiv 2001/83/EG genom det decentraliserade förfarandet. Referensläkemedlet är krämen Emla.

En ansökan lämnades in av International Drug Development genom det decentraliserade förfarandet för krämen Lidocain/Prilokain IDETEC och associerade namn (lidokain/prilokain 25 mg/g och 25 mg/g) den 19 april 2019.

Den rättsliga grunden för ansökan är följande: Hybridansökan enligt artikel 10.3 i direktiv 2001/83/EG.

Denna ansökan lämnades in till referensmedlemsstaten: Danmark och den berörda medlemsstaten: Nederländerna.

Referensläkemedlet är "EMLA 5 POUR CENT" (krämen Emla) från Aspen Pharma Trading Limited som varit registrerat sedan 1990 i Frankrike. Det har marknadsförts i europeiska länder som Danmark, Norge, Sverige, Finland och Frankrike i över tio år. Enligt IMS-databasen såldes cirka 1,5 miljoner enheter av läkemedlet i Europa under 2019.

Under den ursprungliga bedömningen uttryckte Nederländerna större farhågor om den terapeutiska likvärdigheten med referensläkemedlet, vilka förblev olösta även under CMD(h):s förfarande. Därför hänsköt Danmark förfarandet vidare till CHMP den 5 mars 2021, i enlighet med artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG. Danmark begärde att CHMP skulle bedöma konsekvenserna av de invändningar som framförts i anmälan av den 5 mars 2021 och som ansågs utgöra en potentiell allvarlig folkhälsorisk¹.

Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

Hybridläkemedel är delvis beroende av resultaten från prekliniska prövningar och kliniska prövningar av det valda referensläkemedlet och delvis av nya data. I enlighet med artikel 10.3 i direktiv 2001/83/EG är ett av huvudkraven för att kunna förlita sig på uppgifterna i dokumentationen för referensläkemedlet att fastställa en överbrygning till referensläkemedlet.

För lokalt verkande, lokalt applicerade (LALA) läkemedel kan ändringar av formulering, doseringsform, administreringsätt eller tillverkningsprocess signifikant påverka effekten och/eller säkerheten. Dessutom betraktas krämer som en komplex läkemedelsform som består av två olika faser, dvs. lidokain och prilokain tillsammans som en intern oljehaltig blandning med vatten som en extern fas och emulgeringsmedel. Detta ger krämen en komplex struktur med större och mindre droppar från vilka de aktiva substanserna måste frisättas innan de kan utöva sin avsedda verkan (i detta fall lokalbedövning). Krämen tillverkas med hjälp av en icke-standardiserad, komplex tillverkningsprocess, och de förhållanden som används under tillverkningsprocessen kan påverka krämens kvalitet och konsistens (exempelvis kan homogeniseringsinställningar påverka partikelstorleken hos dropparna i oljefasen). Framst på grund av dessa aspekter går det inte att påvisa likvärdighet genom jämförelse av de två läkemedlen enbart avseende kvalitetsdata.

Det är därför nödvändigt att visa att det läkemedel som ska godkännas är terapeutiskt likvärdigt med det referensläkemedel som valts.

Till stöd för denna hybridansökan lämnade sökanden in en klinisk studie (studie IDD0301), jämförande kvalitetsdata, en in vitro-studie av hudpenetration (IVPT), en in-vitro-testning av frisättning (IVRT) och publicerad litteratur.

¹ Definitionen av "potentiell allvarlig folkhälsorisk" finns i [riktlinjen för definitionen av en potentiell allvarlig folkhälsorisk](#)

Klinisk studie IDD0301, en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad enkelcenterstudie för att kontrollera godtagbarhet, effekt och säkerhet för lidokain/prilokain 25 mg/g + 25 mg/g kräm jämfört med krämen Emla efter en venpunktion hos pediatrika patienter. Det primära effektmåttet i studien var krämens godtagbarhet, som mättes med hjälp av ett frågeformulär. Det sekundära effektmåttet var smärta enligt bedömning med den reviderade smärtskalan med ansikten (FPS-R). Senare lades studien fram till stöd för att vart och ett av läkemedlen hade minst lika god effekt som det andra (non-inferiority). Det kan dock inte godtas att denna studie ger data för att fastställa likvärdighet mellan läkemedlet som ska godkännas och referensläkemedlet, eftersom avsikten att utvärdera likvärdighet, överlägsenhet eller minst lika god effekt för behandlingsläkemedlen inte fastställdes på förhand. I detta avseende kan ett statistiskt icke-signifikant resultat för "test mellan grupper" för det sekundära effektmåttet inte användas för att hävda att de två behandlingarna anses vara likvärdiga och terapeutiskt likvärdiga. Dessutom var inte bioekvivalensmarginalen fastställd på förhand. CHMP noterade att post hoc-analysen av minst lika god effekt (studie IDD19033), som utfördes genom studie IDD0301, inte hade någon på förhand fastställd marginal för minst lika god effekt och inte kunde användas för att visa terapeutisk ekvivalens.

Sökanden lade fram jämförande kvalitetsdata för avgörande kvalitetsattribut och motsvarande kriterier för godtagande som ska tillämpas för att påvisa farmaceutisk likvärdighet mellan två läkemedel. Det godtogs emellertid inte att de föreslagna avgörande kvalitetsattributen fullt ut kunde karakterisera denna komplexa läkemedelsform och farmaceutisk likvärdighet kunde därför inte anses fastställd.

Till stöd för denna hybridansökan tillhandahöll sökanden även ett in vitro-test av frisättning (IVRT). Detta IVRT har utvecklats och validerats i enlighet med EMA:s rekommendationer i utkastet till riktlinjer för kvalitet och ekvivalens hos läkemedel för utvärtes bruk. Testet modellerar inte in vivo-prestanda men betraktas som ett relevant test för kvalitetskontroll av den färdiga läkemedlet vid frisläppning och utgångsdatum. IVRT anses också vara lämpligt för jämförbarhet mellan läkemedlet och referensläkemedlet, men det kan inte användas ensamt för att visa likvärdighet mellan de två läkemedlen i händelse av en komplicerad formulering. Eftersom läkemedlet är en komplex formulering krävs normalt, utöver tester av farmaceutisk ekvivalens och hudpenetrationskinetik, om möjligt även tester av farmakodynamisk ekvivalens för att fastställa terapeutisk ekvivalens.

Till ytterligare stöd för ansökan lämnade sökanden även en in vitro-studie av hudpenetration (IVPT) i kombination med andra in vitro-data (IVRT) till stöd för påståendet om terapeutisk ekvivalens. Läkemedlet utvecklades för att motsvara referensläkemedlet avseende pH, viskositet och homogenitet i dropparnas dispersion. Den kliniska valideringen och den tekniska valideringen av in vitro-penetrationsmodellen har dock inte utförts på ett adekvat sätt och data har inte visat terapeutisk ekvivalens mellan testläkemedlet och referensläkemedlet.

Dessutom tillhandahöll sökanden information från litteraturen om effekten av krämen Emla på icke-intakt hud eller genitalslemhinna. En omfattande referenslista lämnades in för att visa en kliniskt relevant lokalbedövande effekt av den fasta läkemedelskombinationen lidokain/prilokain 25 mg/g + 25 mg/g kräm på både barn och vuxna. Den inlämnade litteraturen kan dock inte styrka ytterligare terapeutisk likvärdighet eftersom det inte fanns några överbyggande data till de läkemedel som beskrivs i litteraturen.

Sammanfattningsvis har ingen tillfredsställande överbyggnad till referensläkemedlet Emla fastställts för denna ansökan i enlighet med artikel 10.3 i direktiv 2001/83/EG på grundval av de uppgifter som sökanden lämnat. Denna hybridansökan kan därför inte bygga på uppgifterna i dokumentationen för referensläkemedlet och ett positivt nytta-riskförhållande för den sökta indikationen kan inte anses fastställt.

Skäl till CHMP:s yttrande

Skälen är som följer:

- Kommittén har beaktat hänskjutningsärendet enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén beaktade de sammantagna data som den sökande lämnat in och presenterat vid en muntlig förklaring, bland annat resultaten av den kliniska studien IDD0301 och dess post hoc-analys, resultaten av in vitro-studien av perkutan absorption (IVPT), resultaten av in vitro-studien av frisättning (IVRT) och den publicerade litteraturen. Baserat på dessa data kunde inte en likvärdig anestetisk effekt fastställas mellan läkemedlet och referensläkemedlet.
- Baserat på bedömningen av alla inlämnade data och på grund av begränsningarna av alla inlämnade studier ansåg kommittén att dessa inte var tillräckliga för att fastställa en överbrygning till referensläkemedlet och att den farmaceutiska och terapeutiska likvärdigheten därför inte kunde påvisas.

Kommittén anser därför att nytta-riskförhållandet för Lidocain/Prilocain IDETEC och associerade namn inte är gynnsamt.

Kommittén rekommenderar därför avslag på ansökan om godkännande för försäljning av Lidocain/Prilocain IDETEC och associerade namn i referensmedlemsstaten och de berörda medlemsstaterna.