

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Denne henvisning i henhold til artikel 29, stk. 4, vedrører en hybridansøgning for Lidocain/Prilocain IDETEC (lidocain/prilocain 25 mg/g + 25 mg/g) creme og relaterede navne, der er anvendt i henhold til artikel 10, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF efter den decentrale procedure. Referenceproduktet er Emla-creme.

Den 19. april 2019 indgav International Drug Development en ansøgning i henhold til den decentrale procedure for Lidocain/Prilocain IDETEC og relaterede navne (lidocain/prilocain 25 mg/g og 25 mg/g) creme.

Retsgrundlaget for ansøgningen er: hybridansøgning i henhold til artikel 10, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF.

Ansøgningen blev indgivet til referencemedlemsstaten: Danmark og den berørte medlemsstat: Nederlandene.

Referencelægemidlet er "EMLA 5 POUR CENT" creme (EMLA-creme) fra Aspen Pharma Trading Limited, der har været registreret i Frankrig siden 1990. Det har været markedsført i europæiske lande, herunder Danmark, Norge, Sverige, Finland og Frankrig i over 10 år. Ifølge IMS-databasen blev der solgt ca. 1,5 mio. enheder af produktet i Europa i 2019.

Under den indledende vurdering rejste Nederlandene alvorlige betænkeligheder vedrørende den terapeutiske ækvivalens med referencelægemidlet, som forblev uafklarede også under CMDH-proceduren. Danmark henviste derfor den 5. marts 2021 proceduren videre til CHMP i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF. Danmark anmodede CHMP om at vurdere virkningen af de indsigelser, der var rejst i anmeldelsen af 5. marts 2021, og som blev anset for at udgøre en potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed¹.

Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering

Hybridlægemidler er dels baseret på resultaterne af nonkliniske og kliniske forsøg med det valgte referencelægemiddel og dels på nye data. I henhold til artikel 10, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF er etablering af en kobling til referencelægemidlet et af hovedkravene til, at et hybridlægemiddel kan baseres på dataene i dokumentationen for referencelægemidlet.

For lægemidler med lokal virkning og lokal anvendelse kan ændringer i formulering, doseringsform, anvendelsesmåde eller fremstillingsproces have væsentlig indflydelse på virkningen og/eller sikkerheden. Desuden betragtes cremer som en kompleks lægemiddelform, der består af to forskellige faser, nemlig lidocain og prilocain sammen som en intern olieagtig blanding, vand som ekstern fase og emulgerende midler. Dette giver cremen en kompleks struktur med større og mindre dråber, hvorfra de aktive farmaceutiske ingredienser skal frigives, før de kan udøve den tilsigtede virkning (lokal bedøvelse i det foreliggende tilfælde). Cremen fremstilles ved en ikkestandardiseret, kompleks fremstillingsproces, og de forhold der anvendes under fremstillingsprocessen kan påvirke cremens kvalitet og konsistens (f.eks. kan indstillingerne i forbindelse med homogeniseringen påvirke partikelstørrelsen af dråberne i oliefasen). Navnlig kan påvisning af ækvivalens ved sammenligning af de to lægemidler på grund af disse aspekter ikke ske udelukkende med hensyn til kvalitetsdata.

Det er derfor nødvendigt at påvise, at det lægemiddel, der skal godkendes, er terapeutisk ækvivalent med det valgte referencelægemiddel.

¹ Definitionen af "potentiel alvorlig risiko for folkesundheden" findes i [retningslinjen for definition af en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden](#)

Til støtte for denne hybridansøgning fremsendte ansøgeren et klinisk studie (IDD0301), komparative kvalitetsdata, et in vitro-studie af hudgennemtrængning (IVPT), en in vitro-frigivelsestest (IVRT) og offentliggjort litteratur.

Klinisk studie IDD0301, et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret enkeltcenterstudie til kontrol af accepterbarhed, virkning og sikkerhed af lidocain/prilocain 25 mg/g + 25 mg/g creme sammenlignet med EMLA-creme efter venepunktur hos pædiatriske patienter. Det primære endepunkt i studiet var accepterbarhed af cremen, som blev målt ved hjælp af et spørgeskema. Det sekundære endepunkt var smerter vurderet ud fra den reviderede ansigtsskala for smerter (FPS-R). Studiet blev senere fremlagt til støtte for noninferioritet mellem de to produkter. Dette studie kan imidlertid ikke accepteres som dokumentation for ækvivalens mellem det lægemiddel, der skal godkendes, og referencelægemidlet, da hensigten om at evaluere lighed, overlegenhed eller noninferioritet mellem behandlingsprodukterne ikke var fastlagt på forhånd. I denne henseende kan et statistisk ikkevæsentligt resultat for "testen mellem grupperne" vedrørende det sekundære endepunkt ikke anvendes til at hævde, at de to behandlinger anses for at være lige og terapeutisk ækvivalente. Desuden var bioækvivalensmarginen ikke fastlagt på forhånd. CHMP bemærkede, at post hoc-analysen af noninferioritet (studie IDD19033), der blev udført i henhold til studie IDD0301, ikke havde en på forhånd fastlagt margin for noninferioritet (NI), og at den ikke kunne anvendes til at påvise terapeutisk ækvivalens.

Ansøgeren fremlagde sammenlignende kvalitetsdata om kritiske kvalitetsegenskaber og tilhørende godkendelseskriterier, der burde implementeres for at påvise farmaceutisk ækvivalens mellem to lægemidler. Der var imidlertid ikke enighed om, at de foreslåede afgørende kvalitetsegenskaber fuldt ud kunne karakterisere denne komplekse lægemiddelform, hvorfor farmaceutisk ækvivalens ikke anses for at være påvist.

Til støtte for denne hybridansøgning fremlagde ansøgeren også en in vitro-frigivelsestest (IVRT). Denne in vitro-frigivelsestest er udarbejdet og valideret i overensstemmelse med EMA's anbefalinger i udkastet til retningslinjer for topiske produkters kvalitet og ækvivalens ("Guideline on Quality and Equivalence of Topical Products"). Testen er ikke en model for in vivo-resultaterne, men betragtes som en relevant test for kvalitetskontrol af det færdige produkt ved frigivelse og ved holdbarhedsperiodens udløb. En in vitro-frigivelsestest anses også for egnet til at sammenligne lægemidlet og referencelægemidlet, men kan ikke anvendes alene til at påvise ækvivalens mellem de to lægemidler, når det drejer sig om komplekse formuleringer. Da produktet er en kompleks formulering, er det ud over farmaceutisk ækvivalens normalt nødvendigt at gennemføre ækvivalenstest af gennemtrængningskinetik og, om muligt, farmakodynamik for at fastslå terapeutisk ækvivalens.

Til yderligere støtte for ansøgningen fremlagde ansøgeren også et in vitro-studie af hudgennemtrængning (IVPT) i kombination med andre in vitro-data (IVRT) til støtte for påstanden om terapeutisk ækvivalens. Produktet blev udviklet til at være identisk med referenceproduktet, hvad angår pH-værdi, viskositet og homogenitet i dispersionen af dråber. Den kliniske validering og tekniske validering af in vitro-gennemtrængningsmodellen er imidlertid ikke udført tilfredsstillende, og dataene har ikke påvist terapeutisk ækvivalens mellem forsøgslægemidlet og referencelægemidlet.

Desuden fremlagde ansøgeren oplysninger fra litteraturen om virkningen af EMLA-cremen på ikkeintakt hud eller genitalslimhinder. Der blev fremlagt en omfattende referenceliste til påvisning af en klinisk relevant lokalbedøvende virkning af det faste kombinationsprodukt lidocain/prilocain 25 mg/g + 25 mg/g creme hos både børn og voksne. Den forelagte litteratur kan imidlertid ikke dokumentere yderligere terapeutisk ækvivalens, da der ikke forelå koblingsdata til de produkter, der er beskrevet i litteraturen.

Det kan konkluderes, at der for denne ansøgning i henhold til artikel 10, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF ikke er etableret en tilfredsstillende kobling til referenceproduktet, EMLA, på grundlag af de data, der er fremlagt af ansøgeren. Som følge heraf kan denne hybridansøgning ikke baseres på de data, der er indeholdt i dokumentationen for referencelægemidlet, og et positivt benefit/risk-forhold for den ansøgte indikation kan ikke anses for fastslået.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Udtalelsen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF.
- Udvalget gennemgik samtlige data, som ansøgeren havde fremsendt og redegjort for mundtligt, navnlig resultaterne af det kliniske studie IDD0301 og post hoc-analysen heraf, resultaterne af in vitro-studiet af hudabsorption (IVPT), resultaterne af in vitro-frigivelsesstudiet (IVRT) og den offentliggjort litteratur. På grundlag af disse data kunne der ikke fastslås en ækvivalent anæstetisk virkning mellem lægemidlet og referencelægemidlet.
- På grundlag af vurderingen af alle de fremlagte data og på grund af begrænsningerne i alle de fremlagte studier fandt udvalget, at disse ikke var tilstrækkelige til at danne bro til referencelægemidlet, og at der derfor ikke var påvist farmaceutisk og terapeutisk ækvivalens.

Udvalget finder følgelig, at benefit/risk-forholdet for Lidocain/Primocain IDETEC og relaterede navne ikke er positivt.

Udvalget anbefaler derfor afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse for Lidocain/Prilocain IDETEC og relaterede navne i referencemedlemsstaten og de berørte medlemsstater.