

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Предмет на това сезиране по член 29, параграф 4 е заявлението за хибридният лекарствен продукт крем Lidocain/Prilocain IDETEC (lidocaine/prilocaine 25 mg/g + 25 mg/g) и свързаните с него имена, подадено по децентрализираната процедура съгласно член 10, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО. Референтният продукт е крем Emla.

На 19 април 2019 г. International Drug Development подава заявление по децентрализираната процедура за крем Lidocain/Prilocain IDETEC и свързани имена (lidocaine/prilocaine 25 mg/g + 25 mg/g).

Заявлението е подадено въз основа на следното правно основание: заявление за хибриден лекарствен продукт съгласно член 10, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО.

Заявлението е подадено до референтната държава членка (РДЧ) Дания, а засегнатата държава членка (ЗДЧ) е Нидерландия.

Референтният лекарствен продукт е крем EMLA 5 POUR CENT (крем EMLA) от Aspen Pharma Trading Limited, регистриран през 1990 г. във Франция. Той се предлага на пазара в някои европейски държави, включително Дания, Норвегия, Швеция, Финландия и Франция, от над 10 години. Според базата данни на СУН през 2019 г. в Европа са продадени около 1,5 милиона броя от продукта.

По време на първоначалната оценка Нидерландия изразява сериозни опасения по отношение на терапевтичната еквивалентност с референтния лекарствен продукт, които остават неразрешени по време на процедурата на CMDh; поради това на 5 март 2021 г. Дания допълнително сезира CHMP съгласно член 29, параграф 4 на Директива 2001/83/ЕО. Дания поиска от CHMP да оцени въздействието на възраженията, повдигнати в уведомлението от 5 март 2021 г., за които се счита, че представляват потенциален сериозен риск за общественото здраве¹.

Цялостно обобщение на научната оценка на CHMP

Хибридните лекарства се основават отчасти на резултатите от предклинични тестове и клинични изпитвания на избрания референтен лекарствен продукт и отчасти на нови данни. В съответствие с член 10, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО едно от основните изисквания за използване на данните от досието на референтния лекарствен продукт е да се установи връзка с него.

При лекарствени продукти с локално действие и локално приложение (LALA) промените в състава, фармацевтичната форма, начина на прилагане или метода на производство могат значително да повлияят на ефикасността и/или безопасността. В допълнение кремове се считат за сложна фармацевтична форма, състояща се от две отделни фази, т.е. лидокаин (lidocaine) и прилокаин (prilocaine) заедно като вътрешна маслена смес, вода като външна фаза и емулгиращи вещества. Това придава на крема сложна структура с по-големи и по-малки капчици, от които трябва да бъдат освободени активните фармацевтични съставки, преди да могат да упражнят предвиденото си действие (в случая местна анестезия). Кремът се произвежда с помощта на нестандартен и сложен метод на производство, а условията, използвани по време на метода на производство, могат да повлияят на качеството и консистенцията на крема (напр. настройките за хомогенизация могат да повлияят на размера на частиците на капчиците от маслената фаза). По-специално поради тези аспекти доказването на еквивалентност чрез сравняване на двата лекарствени продукта не може да се извършва само по отношение на данните за качество.

¹ Определението за „потенциален сериозен риск за общественото здраве“ може да бъде намерено в [Насоки за определяне на потенциалния сериозен риск за общественото здраве](#)

Следователно трябва да се докаже, че лекарственият продукт, който следва да бъде одобрен, е терапевтично еквивалентен на избрания референтен лекарствен продукт.

В подкрепа на това заявление за хибриден лекарствен продукт заявителят е представил клинично проучване (проучване IDD0301), сравнителни данни за качеството, *in vitro* проучване за проникване в кожата (IVPT), *in vitro* тест за освобождаване (IVRT) и публикувана литература.

Клинично проучване IDD0301 е рандомизирано, двойно сляпо, контролирано, едноцентрово проучване за проверка на поносимостта, ефикасността и безопасността на лидокаин/прилокаин 25 mg/g + 25 mg/g крем в сравнение с крем EMLA след венепункция при педиатрични пациенти. Първичната крайна точка на проучването е поносимостта към крема, която се измерва с въпросник. Вторичната крайна точка е болката, оценена по преразгледаната скала за болка, изразена с лица (FPS-R). По-късно проучването е представено в подкрепа на еднаквата ефикасност на двата продукта. Същевременно не може да се приеме използването на данни от това проучване за установяване на еквивалентност между лекарствения продукт, който следва да бъде одобрен, и референтния лекарствен продукт, тъй като намерението да се оцени равенството, превъзходството или еднаквата ефикасност на терапевтичните продукти не е предварително зададено. В тази връзка не може да се използва статистически несъществен резултат от „междугруповия тест“ за вторичната крайна точка, за да се твърди, че двете лечения се считат за равни и терапевтично еквивалентни. Освен това границата на биоеквивалентност не е предварително зададена. СМРР отбелязва, че *post-hoc* анализът за еднаква ефикасност (проучване IDD19033), извършен за проучване IDD0301, не разполага с предварително зададена граница на съпоставимост (NI) и не може да се използва за доказване на терапевтична еквивалентност.

Заявителят представи сравнителни данни за качеството относно критичните характеристики на качеството и съответните критерии за приемане, които следва да бъдат приложени, за да се докаже фармацевтичната еквивалентност между два лекарствени продукта. Не е постигнато съгласие относно това дали предложените критични характеристики на качеството могат напълно да характеризират тази сложна фармацевтична форма и по тази причина фармацевтичната еквивалентност не се счита за установена.

В подкрепа на това заявление за хибриден лекарствен продукт заявителят предостави също *in vitro* тест за освобождаване (IVRT). Този IVRT е разработен и валидиран съгласно препоръките на ЕМА, изложени в проекта относно Насоките за качество и еквивалентност на продуктите за локално приложение. Тестът не моделира ефективност *in vivo*, но се счита за подходящ за контрол на качеството на крайния продукт при освобождаване и в края на срока на годност. Освен това IVRT се счита за подходящ за съпоставимост между лекарствения продукт и референтния лекарствен продукт, но не може да се използва самостоятелно за доказване на еквивалентност между двата лекарствени продукта в случай на сложни лекарствени форми. Тъй като продуктът има сложна лекарствена форма, за да се установи терапевтична еквивалентност, обикновено се изискват кинетични тестове за проникване и, ако е възможно, тестове за фармакодинамична еквивалентност в допълнение към фармацевтичната еквивалентност.

В допълнителна подкрепа на заявлението заявителят представя също *in vitro* проучване за проникване в кожата (IVPT) в комбинация с други *in vitro* данни (IVRT), които да подкрепят твърдението за терапевтична еквивалентност. Продуктът е разработен така, че да е сходен с референтния продукт по отношение на рН, вискозитета и хомогенността на дисперсията на глобулите. Същевременно клиничното и техническото валидиране на модела за *in vitro* проникване не са били извършени по подходящ начин и данните не са показали терапевтична еквивалентност между изпитвания лекарствен продукт и референтния лекарствен продукт.

Освен това заявителят е предоставил данни от литературата относно ефикасността на крем EMLA върху нарушена повърхност на кожата или гениталната лигавица. Представен е изчерпателен справочен списък, който демонстрира клинично значим локален анестетичен ефект от фиксираната лекарствена комбинация на крем lidocaine/prilocaine 25 mg/g + 25 mg/g както при деца, така и при възрастни. Същевременно представената литература не може да потвърди допълнителна терапевтична еквивалентност, тъй като не са налице свързващи данни за описаните в нея продукти.

В заключение, въз основа на данните, предоставени от заявителя, за това заявление съгласно член 10, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО не е установена задоволителна връзка с референтния продукт EMLA. Следователно заявлението за хибриден лекарствен продукт не може да се основава на данните, съдържащи се в досието на референтния лекарствен продукт, а положителното съотношение полза/риск на заявеното показание не може да се счита за установено.

Основания за становището на СНМР

Като се има предвид, че:

- Комитетът взе предвид сезирането по член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО,
- Комитетът разгледа съвкупността от подадените и устно представените от заявителя данни, по-специално резултатите от клиничното проучване IDD0301 и неговия post-hoc анализ, резултатите от in vitro проучването за проникване през кожата/абсорбция (IVPT), резултатите от in vitro проучването за освобождаване (IVRT) и публикуваната литература. Въз основа на тези данни не може да се установи еквивалентен анестетичен ефект между лекарствения продукт и референтния лекарствен продукт.
- Въз основа на оценката на всички предоставени данни и поради ограниченията на всички представени проучвания Комитетът реши, че те не са достатъчни, за да се установи връзка с референтния лекарствен продукт, и следователно не е демонстрирана фармацевтична и терапевтична еквивалентност.

Вследствие от това Комитетът счита, че съотношението полза/риск за Lidocain/Prilocain IDETEC и свързани имена не е благоприятно.

Поради това Комитетът препоръчва отказ за издаване на разрешение за употреба на Lidocain/Prilocain IDETEC и свързани имена в референтната(ите) и засегнатата(ите) държава(и) членка(и).