

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Toto postoupení podle čl. 29 odst. 4 se týká hybridní žádosti pro přípravek Lidocain/Prilocain IDETEC (lidokain/prilokain 25 mg/g + 25 mg/g) ve formě krému a související názvy používané v souladu s čl. 10 odst. 3 směrnice 2001/83/ES v rámci decentralizovaného postupu. Referenčním přípravkem je Emla krém.

Společnost International Drug Development podala dne 19. dubna 2019 žádost v rámci decentralizovaného postupu pro přípravek Lidocain/Prilocain IDETEC krém a související názvy (lidokain/prilokain 25 mg/g a 25 mg/g).

Právním základem, na jehož základě byla žádost podána, je: Hybridní žádost podle čl. 10 odst. 3 směrnice 2001/83/ES.

Tato žádost byla předložena referenčnímu členskému státu: Dánsko a dotčenému členskému státu: Nizozemsko.

Referenčním léčivým přípravkem je „EMLA 5 POUR CENT“ krém (EMLA krém) od společnosti Aspen Pharma Trading Limited, registrovaný od roku 1990 ve Francii. Na trhu je v evropských zemích včetně Dánska, Norska, Švédska, Finska a Francie již více než 10 let. Podle databáze IMS se v roce 2019 v Evropě prodalo přibližně 1,5 milionu jednotek přípravku.

Během počátečního hodnocení Nizozemsko vyslovilo závažné obavy týkající se terapeutické ekvivalence s referenčním léčivým přípravkem, které nebyly vyřešeny ani během postupu skupiny CMDh, a proto byl postup dne 5. března 2021 Dánskem dále předložen výboru CHMP podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES. Dánsko požádalo výbor CHMP o posouzení dopadu námitek vznesených v oznámení ze dne 5. března 2021, které byly považovány za potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví¹.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Hybridní léčivé přípravky vycházejí částečně z výsledků předklinických zkoušek a klinických hodnocení vybraného referenčního léčivého přípravku a částečně z nových údajů. V souladu s čl. 10 odst. 3 směrnice 2001/83/ES je jedním z hlavních požadavků, aby se vycházelo z údajů z dokumentace referenčního léčivého přípravku, zjištění ekvivalence s referenčním léčivým přípravkem.

U lokálně působících, lokálně aplikovaných (LALA) léčivých přípravků mohou změny složení, lékové formy, způsobu podání nebo výrobního procesu významně ovlivnit účinnost a/nebo bezpečnost. Kromě toho jsou krémy považovány za komplexní lékovou formu, která se skládá ze dvou odlišných fází, tj. kombinace lidokainu a prilokainu společně jako vnitřní olejovité směsi, vody jako vnější fáze a emulgátorů. To poskytuje krému komplexní strukturu s většími a menšími kapénkami, z nichž se musí uvolnit farmakologicky účinné látky, aby mohly vyvolat zamýšlený účinek (v tomto případě lokální anestezii). Při výrobě krému se používá nestandardní komplexní výrobní proces a podmínky používané během výrobního procesu mohou ovlivnit kvalitu a konzistenci krému (např. homogenizace může ovlivnit velikost částic kapének olejnaté fáze). Vzhledem k těmto aspektům nelze prokázání ekvivalence srovnáním obou léčivých přípravků provést pouze s ohledem na údaje o kvalitě.

Proto je nezbytné prokázat, že léčivý přípravek, který má být schválen, je terapeuticky ekvivalentní vybranému referenčnímu léčivému přípravku.

¹ Definici „potenciálního závažného rizika pro veřejné zdraví“ naleznete v [Pokynech k definici potenciálního závažného rizika pro veřejné zdraví](#).

Na podporu této hybridní žádosti předložil žadatel klinickou studii (studii IDD0301), údaje o srovnávací kvalitě, studii *in vitro* týkající se průniku kůží (IVPT), zkoušku uvolňování léčiva *in vitro* (IVRT) a publikovanou literaturu.

Klinická studie IDD0301 je randomizovaná, dvojitě zaslepená, kontrolovaná studie v jednom centru s cílem ověřit přijatelnost, účinnost a bezpečnost lidokainu/prilokainu 25 mg/g + 25 mg/g krému ve srovnání s přípravkem EMLA krém po venepunkci u pediatrických pacientů. Primárním cílovým ukazatelem studie byla přijatelnost krému, která byla hodnocena pomocí dotazníku. Sekundárním cílovým ukazatelem byla bolest hodnocená pomocí revidované stupnice bolesti (FPS-R). Později byla navržena studie na podporu non-inferiority mezi oběma přípravky. Tuto studii však nelze přijmout za účelem poskytnutí údajů pro stanovení ekvivalence mezi léčivým přípravkem, který má být schválen, a referenčním léčivým přípravkem, protože záměr vyhodnotit ekvivalenci, superioritu nebo non-inferioritu mezi léčebnými přípravky nebyl předem stanoven. V tomto ohledu nelze statisticky nevýznamný výsledek „testu mezi skupinami“ u sekundárního cílového ukazatele použít k tvrzení, že obě léčby jsou považovány za rovnocenné a terapeuticky ekvivalentní. Rozpětí bioekvivalence navíc nebylo stanoveno. Výbor CHMP poznamenal, že post-hoc analýza non-inferiority (studie IDD19033) provedená nad studií IDD0301 neměla předem definované rozpětí non-inferiority (NI) a nemohla být použita k prokázání terapeutické ekvivalence.

Žadatel předložil údaje porovnávací kvalitu s kritickými atributy kvality a odpovídající kritéria přijatelnosti, která by měla být zavedena k prokázání farmaceutické ekvivalence dvou léčivých přípravků. Nebylo však dohodnuto, že by navrhované kritické atributy kvality mohly tuto složitou lékovou formu zcela charakterizovat, a proto není farmaceutická ekvivalence považována za prokázanou.

Na podporu této hybridní žádosti žadatel rovněž poskytl testování uvolňování léčiva *in vitro* (IVRT). Testování IVRT bylo vypracováno a validováno podle doporučení agentury EMA uvedených v návrhu pokynu pro kvalitu a rovnocennost topických přípravků. Zkouška nemodeluje chování *in vivo*, ale je považována za relevantní zkoušku pro kontrolu kvality konečného přípravku při uvedení na trh a na konci doby použitelnosti. Testování IVRT je rovněž považováno za vhodné pro srovnatelnost léčivého přípravku s referenčním léčivým přípravkem, ale v případě komplexních lékových forem jej nelze použít samostatně k prokázání ekvivalence obou léčivých přípravků. Vzhledem k tomu, že přípravek je komplexní léková forma, pro stanovení terapeutické ekvivalence je kromě farmaceutické ekvivalence obvykle nutné provést farmakokinetické a pokud možno farmakodynamické testy rovnocennosti.

Na podporu žádosti poskytl žadatel také studii průniku kůží *in vitro* (IVPT) v kombinaci s dalšími údaji testování *in vitro* (IVRT) na podporu tvrzení o terapeutické rovnocennosti. Přípravek byl vyvinut tak, aby byl podobný referenčnímu přípravku, pokud jde o pH, viskozitu a homogenitu globulární disperze. Klinická validace a technická validace *in vitro* modelu permeace však nebyla provedena odpovídajícím způsobem a údaje neprokázaly terapeutickou ekvivalenci mezi testovaným léčivým přípravkem a referenčním léčivým přípravkem.

Žadatel dále poskytl informace z literatury o účinnosti přípravku EMLA krém na neporušenou kůži nebo sliznici pohlavních orgánů. Byl předložen komplexní referenční seznam s cílem prokázat klinicky relevantní lokální anestetické účinky kombinovaných přípravků s fixní dávkou lidokainu/prilokainu 25 mg/g + 25 mg/g krému u dětí i dospělých. Předložená literatura však nemůže doložit další terapeutickou rovnocennost, protože nebyly k dispozici žádné překlenovací údaje o přípravcích popsanych v literatuře.

Závěrem lze říci, že u této žádosti podle čl. 10 odst. 3 směrnice 2001/83/ES nebyla na základě údajů předložených žadatelem stanovena uspokojivá ekvivalence s referenčním přípravkem EMLA. V důsledku toho se tato hybridní žádost nemůže opírat o údaje obsažené v dokumentaci

referenčního léčivého přípravku a příznivý poměr přínosů a rizik v požadované indikaci nelze považovat za prokázaný.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že

- výbor zvážil předložení záležitosti k přezkoumání podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES;
- výbor zvážil veškeré údaje předložené a prezentované žadatelem formou ústního vysvětlení, zejména výsledky klinické studie IDD0301 a její post-hoc analýzy, výsledky studie perkutánní absorpce in vitro (IVPT), výsledky studie uvolňování léčiva in vitro (IVRT) a publikovanou literaturu. Na základě těchto údajů nebylo možné stanovit ekvivalentní anestetický účinek léčivého přípravku a referenčního léčivého přípravku.
- Na základě posouzení všech poskytnutých údajů a vzhledem k omezením všech předložených studií byl výbor toho názoru, že tyto údaje nepostačují ke stanovení ekvivalence s referenčním léčivým přípravkem, a proto nebyla prokázána farmaceutická a terapeutická ekvivalence.

Výbor proto usoudil, že poměr přínosů a rizik přípravku Lidocain/Prilocain IDETEC a souvisejících názvů není příznivý.

Výbor tudíž doporučuje registraci přípravku Lidocain/Prilocain IDETEC a souvisejících názvů v referenčním členském státě a v dotčených členských státech zamítnout.