

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Diese Befassung betrifft einen Hybridantrag für Lidocain/Prilocain IDETEC (Lidocain/Prilocain 25 mg/g + 25 mg/g) Creme und zugehörige Bezeichnungen, der gemäß Artikel 10 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG im Rahmen des dezentralisierten Verfahrens gestellt wurde. Das Referenzarzneimittel ist Emla Creme.

Am 19. April 2019 reichte International Drug Development im Rahmen des dezentralisierten Verfahrens einen Antrag für Lidocain/Prilocain IDETEC und zugehörige Bezeichnungen (Lidocain/Prilocain 25 mg/g und 25 mg/g) Creme ein.

Rechtsgrundlage für den Antrag ist: Hybridantrag gemäß Artikel 10 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG.

Dieser Antrag wurde beim Referenzmitgliedstaat (RMS) Dänemark und dem betroffenen Mitgliedstaat (CMS) Niederlande eingereicht.

Das Referenzarzneimittel ist „EMLA 5 POUR CENT“ Creme (EMLA Creme) von Aspen Pharma Trading Limited, das seit 1990 in Frankreich zugelassen ist. Es ist seit mehr als zehn Jahren in europäischen Ländern, darunter Dänemark, Norwegen, Schweden, Finnland und Frankreich, auf dem Markt. Laut der IMS-Datenbank wurden 2019 in Europa rund 1,5 Millionen Einheiten des Produkts verkauft.

Während der Erstbeurteilung äußerten die Niederlande starke Bedenken hinsichtlich der therapeutischen Äquivalenz mit dem Referenzarzneimittel, die auch während des Verfahrens der CMDh ungelöst blieben. Daher wurde das Verfahren am 5. März 2021 gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG von Dänemark an den CHMP verwiesen. Dänemark ersuchte den CHMP um eine Beurteilung der Auswirkungen der in der Notifizierung vom 5. März 2021 erhobenen Einwände, die als potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit erachtet wurden¹.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP

Hybridarzneimittel beruhen teilweise auf den Ergebnissen präklinischer Prüfungen und klinischer Prüfungen des ausgewählten Referenzarzneimittels und teilweise auf neuen Daten. Gemäß Artikel 10 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG besteht eine der Hauptanforderungen bei der Stützung auf die Daten aus dem Dossier des Referenzarzneimittels darin, eine Brücke zum Referenzarzneimittel zu schlagen.

Bei lokal wirksamen, lokal applizierten Arzneimitteln können Änderungen der Formulierung, Darreichungsform, Art der Anwendung oder des Herstellungsverfahrens die Wirksamkeit und/oder Sicherheit signifikant beeinflussen. Darüber hinaus werden Cremes als komplexe pharmazeutische Form betrachtet, die aus zwei unterschiedlichen Phasen besteht, nämlich Lidocain und Prilocain als interne ölige Mischung, Wasser als äußere Phase und Emulgatoren. Dadurch erhält die Creme eine komplexe Struktur mit größeren und kleineren Tröpfchen, aus denen die pharmazeutischen Wirkstoffe freigesetzt werden müssen, bevor sie ihre beabsichtigte Wirkung entfalten können (hier Lokalanästhesie). Die Creme wird in einem nicht standardmäßigen, komplexen Herstellungsverfahren hergestellt, und die während des Herstellungsprozesses angewendeten Bedingungen können die Qualität und Konsistenz der Creme beeinflussen (z. B. können die Homogenisierungseinstellungen die Partikelgröße der Tröpfchen in der Ölphase beeinflussen). Insbesondere kann die Äquivalenz beim Vergleich der beiden Arzneimittel aufgrund dieser Aspekte nicht allein mit Blick auf Qualitätsdaten nachgewiesen werden.

¹ Die Definition des Begriffs „potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit“ ist den [Leitlinien zur Definition einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit](#) zu entnehmen.

Daher muss nachgewiesen werden, dass das zu genehmigende Arzneimittel mit dem gewählten Referenzarzneimittel therapeutisch äquivalent ist.

Zur Unterstützung dieses Hybridantrags reichte der Antragsteller eine klinische Studie (Studie IDD0301), vergleichende Qualitätsdaten, eine In-vitro-Hautpermeationsstudie (IVPT), eine In-vitro-Freisetzungsprüfung (IVRT) und veröffentlichte Literatur ein.

Klinische Studie IDD0301, eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, monozentrische Studie zur Überprüfung der Akzeptanz, Wirksamkeit und Sicherheit von Lidocain/Prilocain 25 mg/g + 25 mg/g Creme im Vergleich zu EMLA Creme nach einer Venenpunktion bei pädiatrischen Patienten. Der primäre Endpunkt der Studie war die Akzeptanz der Creme, die mithilfe eines Fragebogens gemessen wurde. Bei dem sekundären Endpunkt handelte es sich um Schmerzen, die anhand der aktualisierten Gesichtsschmerzskala (FPS-R) beurteilt wurden. Später wurde die Studie zur Unterstützung der Nicht-Unterlegenheit zwischen beiden Arzneimitteln vorgelegt. Diese Studie kann jedoch nicht akzeptiert werden, um Daten zum Nachweis der Äquivalenz zwischen dem Arzneimittel, das zugelassen werden soll, und dem Referenzarzneimittel bereitzustellen, da die Absicht zur Bewertung der Gleichheit, Überlegenheit oder Nicht-Unterlegenheit zwischen den Behandlungsarzneimitteln nicht vorgegeben war. Insofern kann kein statistisch nicht signifikantes Ergebnis des „Gruppentests“ für den sekundären Endpunkt verwendet werden, um zu behaupten, dass die beiden Behandlungen als gleich und therapeutisch gleichwertig zu betrachten sind. Darüber hinaus war die Bioäquivalenzgrenze nicht festgelegt. Der CHMP stellte fest, dass die Post-hoc-Nichtunterlegenheitsanalyse (Studie IDD19033), die während der Studie IDD0301 durchgeführt wurde, keine vordefinierte Nicht-Unterlegenheits-Grenze hatte und nicht verwendet werden konnte, um eine therapeutische Äquivalenz nachzuweisen.

Der Antragsteller legte hochwertige Vergleichsdaten zu kritischen Qualitätsmerkmalen und entsprechenden Akzeptanzkriterien vor, die zum Nachweis der pharmazeutischen Äquivalenz zwischen zwei Arzneimitteln implementiert werden sollten. Es bestand jedoch keine Einigkeit darüber, dass die vorgeschlagenen kritischen Qualitätsmerkmale diese komplexe Arzneiform vollständig charakterisieren könnten, weshalb die pharmazeutische Äquivalenz als nicht erwiesen angesehen wird.

Zur Unterstützung dieses Hybridantrags legte der Antragsteller außerdem eine In-vitro-Freisetzungsprüfung (IVRT) vor. Diese IVRT wurde gemäß den Empfehlungen der EMA im Entwurf der Leitlinie zur Qualität und Äquivalenz von topischen Produkten entwickelt und validiert. Der Test ist kein Modell für die In-vivo-Leistung, wird jedoch als relevanter Test für die Qualitätskontrolle des fertigen Produkts bei der Freigabe und am Ende der Haltbarkeitsdauer betrachtet. Die IVRT wird zwar ebenfalls als geeignet für die Vergleichbarkeit zwischen dem Arzneimittel und dem Referenzarzneimittel angesehen, kann jedoch im Falle komplexer Formulierungen nicht allein zum Nachweis der Äquivalenz der beiden Arzneimittel verwendet werden. Da es sich bei dem Produkt um eine komplexe Formulierung handelt, sind in der Regel neben der pharmazeutischen Äquivalenz kinetische Permeationstests und, wenn möglich, pharmakodynamische Äquivalenztests erforderlich, um die therapeutische Äquivalenz festzustellen.

Als weiteren Nachweis für den Antrag legte der Antragsteller außerdem eine In-vitro-Studie zur Hautpermeation (IVPT) in Kombination mit anderen In-vitro-Daten (IVRT) vor, um die Behauptung, es bestehe eine therapeutische Äquivalenz, zu stützen. Das Arzneimittel wurde in Bezug auf pH-Wert, Viskosität und Homogenität der kugelförmigen Dispersion als dem Referenzarzneimittel ähnlich entwickelt. Die klinische Validierung und technische Validierung des In-vitro-Permeationsmodells wurden jedoch nicht angemessen durchgeführt, und die Daten haben keine therapeutische Äquivalenz zwischen dem Prüfarzneimittel und dem Referenzarzneimittel gezeigt.

Darüber hinaus legte der Antragsteller Informationen aus der Literatur über die Wirksamkeit der EMLA-Creme auf nicht intakter Haut oder genitaler Schleimhaut vor. Es wurde eine umfassende

Referenzliste eingereicht, um einen klinisch relevanten lokalanästhetischen Effekt der fixen Arzneimittelkombination Lidocain/Prilocain 25 mg/g + 25 mg/g Creme sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen nachzuweisen. Die vorgelegte Literatur kann jedoch keine weitere therapeutische Äquivalenz begründen, da keine Überbrückungsdaten zu den in der Literatur beschriebenen Arzneimitteln vorlagen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für diesen Antrag gemäß Artikel 10 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG auf der Grundlage der vom Antragsteller vorgelegten Daten keine zufriedenstellende Brücke zum Referenzarzneimittel EMLA geschaffen wurde. Folglich kann sich dieser Hybridantrag nicht auf die Daten stützen, die in dem Dossier des Referenzarzneimittels enthalten sind, und ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis in der beanspruchten Indikation kann nicht als nachgewiesen angesehen werden.

Begründung der Stellungnahme des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der Ausschuss berücksichtigte die Gesamtheit der vom Antragsteller eingereichten und in einer mündlichen Erklärung vorgelegten Daten, insbesondere die Ergebnisse der klinischen Studie IDD0301 und ihrer Post-hoc-Analyse, die Ergebnisse der In-vitro-Studie zur perkutanen/Resorption (IVPT), die Ergebnisse der In-vitro-Freisetzungsstudie (IVRT) und die veröffentlichte Literatur. Auf der Grundlage dieser Daten konnte keine äquivalente anästhetische Wirkung zwischen dem Arzneimittel und dem Referenzarzneimittel festgestellt werden.
- Auf der Grundlage der Beurteilung aller vorgelegten Daten und aufgrund der Einschränkungen aller eingereichten Studien war der Ausschuss der Ansicht, dass diese nicht ausreichen, um eine Brücke zum Referenzarzneimittel zu schlagen, und daher wurde die pharmazeutische und therapeutische Äquivalenz nicht nachgewiesen.

ist der Ausschuss der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Lidocain/Prilocain IDETEC und zugehörigen Bezeichnungen ungünstig ist.

Daher empfiehlt der Ausschuss die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Lidocain/Prilocain IDETEC und zugehörigen Bezeichnungen im Referenzmitgliedstaat und in den betroffenen Mitgliedstaaten.