

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Η παρούσα παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 29 παράγραφος 4 αφορά υβριδική αίτηση για το προϊόν κρέμας Lidocain/Prilocain IDETEC (λιδοκαΐνη/πριλοκαΐνη 25 mg/g + 25 mg/g) και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες που ισχύουν σύμφωνα με το άρθρο 10 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/EK στο πλαίσιο της αποκεντρωμένης διαδικασίας. Το προϊόν αναφοράς είναι η κρέμα Emla.

Στις 19 Απριλίου 2019, η εταιρεία International Drug Development υπέβαλε αίτηση στο πλαίσιο της αποκεντρωμένης διαδικασίας για την κρέμα Lidocain / Prilocain IDETEC και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες της (λιδοκαΐνη/πριλοκαΐνη 25 mg/g και 25 mg/g).

Η νομική βάση βάσει της οποίας υποβλήθηκε η αίτηση είναι: Υβριδική εφαρμογή βάσει του άρθρου 10 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/EK.

Η παρούσα αίτηση υποβλήθηκε στο κράτος μέλος αναφοράς (ΚΜΑ): Δανία και ενδιαφερόμενο κράτος μέλος (ΕΚΜ): οι Κάτω Χώρες.

Το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς είναι η κρέμα "EMLA 5 POUR CENT" (κρέμα EMLA) από την Aspen Pharma Trading Limited, που είναι εγγεγραμμένη από το 1990 στη Γαλλία. Κυκλοφορεί σε ευρωπαϊκές χώρες, συμπεριλαμβανομένων της Δανίας, της Νορβηγίας, της Σουηδίας, της Φινλανδίας και της Γαλλίας, για περισσότερο από 10 έτη. Σύμφωνα με τη βάση δεδομένων IMS, περίπου 1,5 εκατομμύρια μονάδες του προϊόντος πωλήθηκαν στην Ευρώπη το 2019.

Κατά τη διάρκεια της αρχικής αξιολόγησης, οι Κάτω Χώρες εξέφρασαν σοβαρές ανησυχίες όσον αφορά τη θεραπευτική ισοδυναμία με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς, οι οποίες εξακολουθούσαν να υφίστανται κατά τη διάρκεια της διαδικασίας CMDh. Ως εκ τούτου, στις 5 Μαρτίου 2021 η διαδικασία παραπέμφθηκε από τη Δανία στην CHMP δυνάμει του άρθρου 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/EK. Η Δανία ζήτησε από την CHMP να αξιολογήσει τις επιπτώσεις των ενστάσεων που διατυπώθηκαν στην κοινοποίηση της 5ης Μαρτίου 2021, οι οποίες θεωρήθηκε ότι συνιστούν πιθανό σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία¹.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της CHMP

Τα υβριδικά φαρμακευτικά προϊόντα βασίζονται εν μέρει στα αποτελέσματα προκλινικών δοκιμών και κλινικών δοκιμών από το επιλεγμένο φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς και εν μέρει σε νέα δεδομένα. Σύμφωνα με το άρθρο 10 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/EK, μία από τις βασικές απαιτήσεις για την αξιοποίηση των δεδομένων του φακέλου του φαρμάκου αναφοράς είναι η τεκμηρίωση σύνδεσης με το φάρμακο αναφοράς.

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα τοπικής δράσης με τοπική εφαρμογή (LALA), οι αλλαγές στη σύνθεση, τη δοσολογική μορφή, τον τρόπο χορήγησης ή τη διαδικασία παρασκευής μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά την αποτελεσματικότητα ή/και την ασφάλεια. Επιπλέον, οι κρέμες θεωρούνται μια σύνθετη φαρμακοτεχνική μορφή, η οποία αποτελείται από δύο διακριτές φάσεις, τον συνδυασμό λιδοκαΐνης και πριλοκαΐνης, ως ένα εσωτερικό ελαιώδες μείγμα, το νερό ως εξωτερική φάση και τους γαλακτωματοποιητές. Αυτό προσδίδει μια περίπλοκη δομή στην κρέμα, με μεγαλύτερα και μικρότερα σταγονίδια, από τα οποία πρέπει να αποδεσμευθούν οι δραστικές φαρμακευτικές ουσίες για να ασκήσουν την επιδιωκόμενη δράση τους (τοπική αναισθησία στην προκειμένη περίπτωση). Η κρέμα παρασκευάζεται με τη χρήση μη συνήθους, πολύπλοκης διαδικασίας παρασκευής και οι συνθήκες που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παρασκευής μπορούν να επηρεάσουν την ποιότητα και τη συνοχή της κρέμας (π.χ. οι συνθήκες ομογενοποίησης μπορούν να επηρεάσουν το μέγεθος των σωματιδίων των ελαιωδών σταγονιδίων). Ειδικότερα, λόγω αυτών των πτυχών, η απόδειξη της ισοδυναμίας μέσω σύγκρισης των δύο φαρμακευτικών προϊόντων δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο σε σχέση με τα ποιοτικά δεδομένα.

¹ Ο ορισμός του «δυσνητικού σοβαρού κινδύνου για τη δημόσια υγεία» παρέχεται στην [Κατευθυντήρια οδηγία σχετικά με τον ορισμό του δυσνητικού σοβαρού κινδύνου για τη δημόσια υγεία](#)

Ως εκ τούτου, είναι αναγκαίο να αποδειχθεί ότι το φαρμακευτικό προϊόν που πρόκειται να εγκριθεί είναι θεραπευτικά ισοδύναμο με το επιλεγμένο φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς.

Προκειμένου να υποστηριχθεί αυτή η υβριδική αίτηση, ο αιτών υπέβαλε μια κλινική μελέτη (μελέτη IDD0301), συγκριτικά δεδομένα ποιότητας, μια in-vitro μελέτη διαπερατότητας του δέρματος (IVPT), μια in-vitro δοκιμή αποδέσμευσης (IVRT) και δημοσιευμένη βιβλιογραφία.

Κλινική μελέτη IDD0301, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μονοκεντρική μελέτη για τον έλεγχο της δεκτικότητας, της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της κρέμας λιδοκαΐνης/πριλοκαΐνης 25 mg/g + 25 mg/g σε σύγκριση με την κρέμα EMLA μετά από φλεβοπαρακέντηση σε παιδιατρικούς ασθενείς. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η δεκτικότητα της κρέμας, η οποία μετρήθηκε με τη βοήθεια ερωτηματολογίου. Το δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο πόνος, όπως αξιολογήθηκε από την αναθεωρημένη κλίμακα εκφράσεων του πόνου (FPS-R). Αργότερα, η μελέτη υποβλήθηκε προς υποστήριξη της μη κατωτερότητας μεταξύ των δύο προϊόντων. Ωστόσο, η εν λόγω μελέτη δεν μπορεί να γίνει αποδεκτή για την παροχή δεδομένων που τεκμηριώνουν την ισοδυναμία μεταξύ του προς έγκριση φαρμακευτικού προϊόντος και του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς, καθώς η πρόθεση αξιολόγησης της ισότητας, της ανωτερότητας ή της μη κατωτερότητας μεταξύ των φαρμακευτικών προϊόντων θεραπείας δεν ήταν προκαθορισμένη. Από αυτή την άποψη, ένα στατιστικά μη σημαντικό αποτέλεσμα της «δοκιμασίας μεταξύ ομάδων» στο δευτερεύον καταληκτικό σημείο δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον ισχυρισμό ότι οι δύο θεραπείες θεωρούνται ίσες και θεραπευτικά ισοδύναμες. Επιπλέον, το περιθώριο βιοϊσοδυναμίας δεν ήταν προκαθορισμένο. Η CHMP επεσήμανε ότι η εκ των υστέρων ανάλυση μη κατωτερότητας (μελέτη IDD19033), η οποία διενεργήθηκε για τη μελέτη IDD0301, δεν είχε προκαθορισμένο περιθώριο μη κατωτερότητας (NI) και δεν μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την κατάδειξη θεραπευτικής ισοδυναμίας.

Ο αιτών παρουσίασε συγκριτικά δεδομένα ποιότητας σχετικά με τα κρίσιμα ποιοτικά χαρακτηριστικά και τα αντίστοιχα κριτήρια αποδοχής που πρέπει να εφαρμόζονται για να αποδειχθεί η φαρμακευτική ισοδυναμία μεταξύ δύο φαρμακευτικών προϊόντων. Ωστόσο, δεν υπήρχε συμφωνία ότι τα προτεινόμενα κρίσιμα ποιοτικά χαρακτηριστικά θα μπορούσαν να χαρακτηρίσουν πλήρως αυτή την σύνθετη φαρμακοτεχνική μορφή και, ως εκ τούτου, δεν θεωρείται αποδεδειγμένη η ισοδυναμία των φαρμάκων.

Προς υποστήριξη αυτής της υβριδικής αίτησης, ο αιτών υπέβαλε επίσης μία in-vitro δοκιμή αποδέσμευσης (IVRT). Η εν λόγω IVRT αναπτύχθηκε και επικυρώθηκε σύμφωνα με τις συστάσεις του EMA που περιγράφονται στο σχέδιο κατευθυντήριας οδηγίας για την ποιότητα και την ισοδυναμία των τοπικά εφαρμοζόμενων προϊόντων. Η δοκιμή δεν μοντελοποιεί την απόδοση in vivo, αλλά θεωρείται μια σημαντική δοκιμή για τον ποιοτικό έλεγχο του τελικού προϊόντος κατά την κυκλοφορία του και στο τέλος της διάρκειας ζωής του. Η IVRT θεωρείται επίσης κατάλληλη για τη συγκρισιμότητα μεταξύ του φαρμακευτικού προϊόντος και του φαρμάκου αναφοράς, αλλά δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνη της για την κατάδειξη της ισοδυναμίας των δύο φαρμακευτικών προϊόντων σε περίπτωση σύνθετων σκευασμάτων. Δεδομένου ότι το προϊόν είναι ένα σύνθετο σκεύασμα, εκτός από τη φαρμακευτική ισοδυναμία, απαιτούνται συνήθως δοκιμές κινητικής διαπερατότητας και, εάν είναι δυνατόν, δοκιμές φαρμακοδυναμικής ισοδυναμίας για την τεκμηρίωση της θεραπευτικής ισοδυναμίας.

Προς περαιτέρω υποστήριξη της αίτησης, ο αιτών προσκόμισε επίσης μια in-vitro μελέτη διαπερατότητας του δέρματος (IVPT) σε συνδυασμό με άλλα in-vitro δεδομένα (IVRT) για την υποστήριξη του ισχυρισμού θεραπευτικής ισοδυναμίας. Το προϊόν αναπτύχθηκε ώστε να είναι παρόμοιο με το προϊόν αναφοράς όσον αφορά το pH, το ιξώδες και την ομοιογένεια της διασποράς των σφαιριδίων. Ωστόσο, η κλινική επικύρωση και η τεχνική επικύρωση του in-vitro μοντέλου διαπερατότητας δεν έχουν πραγματοποιηθεί επαρκώς και τα δεδομένα δεν έχουν καταδείξει

θεραπευτική ισοδυναμία μεταξύ του υπό δοκιμή φαρμακευτικού προϊόντος και του φαρμάκου αναφοράς.

Επιπλέον, ο αιτών προσκόμισε πληροφορίες από τη βιβλιογραφία σχετικά με την αποτελεσματικότητα της κρέμας EMLA σε δέρμα με έλκη και στον βλεννογόνο των γεννητικών οργάνων. Ένας ολοκληρωμένος κατάλογος αναφοράς υποβλήθηκε για να καταδείξει την κλινικά σημαντική τοπική αναισθητική επίδραση του σταθερού συνδυασμού φαρμάκων της κρέμας λιδοκαΐνης/πριλοκαΐνης 25 mg/g + 25 mg/g τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες. Ωστόσο, η υποβληθείσα βιβλιογραφία δεν μπορεί να τεκμηριώσει περαιτέρω θεραπευτική ισοδυναμία, καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα που να συνδέονται με τα προϊόντα που περιγράφονται στη βιβλιογραφία.

Εν κατακλείδι, για την παρούσα αίτηση δυνάμει του άρθρου 10 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/EK, δεν έχει τεκμηριωθεί ικανοποιητική σύνδεση με το προϊόν αναφοράς EMLA βάσει των στοιχείων που παρασχέθηκαν από τον αιτούντα. Ως εκ τούτου, αυτή η υβριδική αίτηση δεν μπορεί να βασιστεί στα δεδομένα που περιέχονται στον φάκελο του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς και δεν μπορεί να θεωρηθεί τεκμηριωμένη η θετική σχέση οφέλους/κινδύνου στην αιτούμενη ένδειξη.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την CHMP

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή που κινήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/EK.
- Η επιτροπή εξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν και παρουσιάστηκαν κατά την προφορική επεξήγηση που παρείχε ο αιτών, και ιδίως τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης IDD0301 και της εκ των υστέρων ανάλυσής της, τα αποτελέσματα της in-vitro μελέτης διαδερμικής/απορρόφησης (IVPT), τα αποτελέσματα της in-vitro μελέτης αποδέσμευσης (IVRT) και της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας. Με βάση αυτά τα δεδομένα, δεν μπορεί να τεκμηριωθεί ισοδύναμη αναισθητική δράση μεταξύ του φαρμακευτικού προϊόντος και του φαρμάκου αναφοράς.
- Βάσει της αξιολόγησης όλων των υποβληθέντων στοιχείων και λόγω των περιορισμών όλων των μελετών που υποβλήθηκαν, η επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη ότι τα στοιχεία αυτά δεν επαρκούν για να τεκμηριώσουν τη σύνδεση με το φάρμακο αναφοράς και, ως εκ τούτου, δεν τεκμηριώνεται η φαρμακευτική και θεραπευτική ισοδυναμία.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Lidocain/Prilocain IDETEC και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του δεν είναι θετική.

Συνεπώς, η επιτροπή εισηγείται την απόρριψη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Lidocain/Prilocain IDETEC και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του στο(στα) κράτος(-η) μέλος(-η) αναφοράς και το(τα) ενδιαφερόμενο(-α) κράτος(-η) μέλος(-η).