

Anexo II
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Este procedimiento de arbitraje conforme al artículo 29, apartado 4, se refiere a una solicitud híbrida para Lidocain/Prilocain IDETEC (lidocaína/prilocaína 25 mg/g + 25 mg/g) crema y denominaciones asociadas realizada de conformidad con el artículo 10, apartado 3, de la Directiva 2001/83/EC en el marco del procedimiento descentralizado. El producto de referencia es Emla crema.

El 19 de abril de 2019, International Drug Development presentó una solicitud conforme al procedimiento descentralizado para Lidocain/Prilocain IDETEC y denominaciones asociadas (lidocaína/prilocaína 25 mg/g y 25 mg/g) crema.

El fundamento jurídico en virtud del cual se presentó la solicitud es el siguiente: Artículo 10, apartado 3, de la Directiva 2001/83/CE, solicitud híbrida.

Esta solicitud se presentó al Estado miembro de referencia (EMR): Dinamarca y el Estado miembro afectado (EMI): los Países Bajos.

El medicamento de referencia es la crema "EMLA 5 POUR CENT" (crema EMLA) de Aspen Pharma Trading Limited, registrada desde 1990 en Francia. Se comercializa en países europeos como Dinamarca, Noruega, Suecia, Finlandia y Francia desde hace más de 10 años. Según la base de datos del IMS, en 2019 se vendieron en Europa aproximadamente 1,5 millones de unidades del producto.

Durante la evaluación inicial, los Países Bajos plantearon dudas importantes sobre la equivalencia terapéutica con el medicamento de referencia, que también quedaron pendientes de resolución durante el procedimiento del CMDh; por tanto, de conformidad con el artículo 29, apartado 4, de la Directiva 2001/83/EC, el 5 de marzo de 2021 Dinamarca remitió el procedimiento al CHMP. Dinamarca solicitó al CHMP que evaluara el impacto de las objeciones planteadas en la notificación del 5 de marzo de 2021 que se consideraban un riesgo potencial grave para la salud pública¹.

Resumen general de la evaluación científica del CHMP

La evaluación de los medicamentos híbridos se basa por una parte en los resultados de los ensayos preclínicos y los ensayos clínicos del medicamento de referencia elegido y, por otra, en nuevos datos. De conformidad con el artículo 10, apartado 3, de la Directiva 2001/83/EC, uno de los requisitos principales para considerar fiables los datos del expediente del medicamento de referencia es establecer una relación satisfactoria con el medicamento de referencia.

En lo que respecta a los medicamentos de acción y aplicación locales (LALA), los cambios en la formulación, la forma farmacéutica, el método de administración o el proceso de fabricación pueden tener una influencia significativa sobre la eficacia o la seguridad. Además, las cremas se consideran una forma farmacéutica compleja que consta de dos fases diferenciadas, es decir, la combinación de lidocaína y prilocaína como mezcla oleosa interna, el agua como fase externa y los agentes emulsionantes. Esto dota a la crema de una estructura compleja, con gotículas más grandes y pequeñas, a partir de las cuales deben liberarse los principios farmacéuticos activos antes de que puedan ejercer la acción prevista (en este caso, la anestesia local). La crema se fabrica utilizando un proceso de fabricación complejo y no estándar, y las condiciones utilizadas durante el proceso de fabricación pueden influir en su calidad y consistencia (p. ej., los ajustes de homogenización pueden influir en el tamaño de las partículas de las gotículas de la fase oleosa). En concreto, y debido a estos aspectos, la demostración de la equivalencia mediante la comparación de los dos medicamentos no puede realizarse únicamente sobre la base de los datos de calidad.

¹ La definición de "riesgo potencial grave para la salud pública" puede consultarse en la [Directriz sobre la definición de riesgo potencial grave para la salud pública](#)

Por consiguiente, es necesario demostrar que el medicamento que se va a aprobar es terapéuticamente equivalente al medicamento de referencia elegido.

Para respaldar esta solicitud híbrida, el solicitante presentó un estudio clínico (estudio IDD0301), datos comparativos de calidad, un estudio de permeabilidad cutánea in vitro (IVPT), un ensayo de liberación in vitro (IVRT) y la bibliografía publicada.

Estudio clínico IDD0301, un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado y de un solo centro para comprobar la aceptabilidad, eficacia y seguridad de la lidocaína/prilocaína 25 mg/g + 25 mg/g crema en comparación con la crema EMLA después de una venopunción en pacientes pediátricos. El criterio de valoración principal del estudio fue la aceptabilidad de la crema, que se midió mediante un cuestionario. El criterio de valoración secundario fue el dolor evaluado mediante la revisión de la escala de dolor de caras (LPS-R). A continuación se presentó el estudio en apoyo de la no inferioridad entre ambos productos. Sin embargo, no se puede aceptar que este estudio aporte datos para establecer la equivalencia entre el medicamento que se va a aprobar y el medicamento de referencia, ya que no se definió de antemano la intención de evaluar la igualdad, superioridad o no inferioridad entre los medicamentos empleados para el tratamiento. En este sentido, no se puede utilizar un resultado estadísticamente no significativo de la "prueba entre grupos" en relación con el criterio de valoración secundario para afirmar que los dos tratamientos se consideran iguales y terapéuticamente equivalentes. Asimismo, el margen de bioequivalencia no se definió previamente. El CHMP señaló que el análisis de no inferioridad a posteriori (estudio IDD19033), realizado durante el estudio IDD0301, no incluía ningún margen de no inferioridad (NI) predefinido, por lo que no podía utilizarse para demostrar la equivalencia terapéutica.

El solicitante presentó datos comparativos de calidad en relación con los atributos críticos de la calidad y los correspondientes criterios de aceptación que deben aplicarse para demostrar la equivalencia farmacéutica entre dos medicamentos. Sin embargo, no se acordó que los atributos de calidad críticos propuestos pudieran caracterizar plenamente esta forma farmacéutica compleja y, por tanto, no se considera establecida la equivalencia farmacéutica.

En apoyo de esta solicitud híbrida, el solicitante también presentó un ensayo de liberación in vitro (IVRT). Este IVRT se ha desarrollado y validado conforme a las recomendaciones de la EMA descritas en el proyecto de Directriz sobre calidad y equivalencia de los productos tópicos. En la prueba no se modela el rendimiento in vivo, aunque se considera pertinente para el control de calidad del producto acabado en el momento de la liberación y al final del período de validez. El IVRT también se considera adecuado a efectos de comparabilidad entre el medicamento y el medicamento de referencia, pero no puede utilizarse por sí solo para demostrar la equivalencia de los dos medicamentos en el caso de formulaciones complejas. Dado que el producto es una formulación compleja, además de la equivalencia farmacéutica normalmente se requieren pruebas de equivalencia cinética de permeabilidad y, si es posible, pruebas de equivalencia farmacodinámica para establecer la equivalencia terapéutica.

En apoyo adicional a la solicitud, el solicitante también presentó un estudio de permeabilidad cutánea in vitro (IVPT) en combinación con otros datos in vitro (IVRT) para respaldar la reivindicación de equivalencia terapéutica. El producto se desarrolló para que fuera similar al producto de referencia en lo que respecta al pH, la viscosidad y la homogeneidad de la dispersión de la globulina. Sin embargo, la validación clínica y la validación técnica del modelo de permeabilidad in vitro no se han realizado adecuadamente y, en consecuencia, los datos no han demostrado la equivalencia terapéutica entre el medicamento utilizado en el ensayo y el medicamento de referencia.

Además, el solicitante facilitó información procedente de la bibliografía sobre la eficacia de la crema EMLA en piel no intacta o en mucosa genital. Se presentó una lista de referencia exhaustiva para demostrar un efecto anestésico local clínicamente relevante del medicamento de combinación fija

de lidocaína/prilocaína 25 mg/g + 25 mg/g crema tanto en niños como en adultos. Sin embargo, la bibliografía presentada no permite demostrar una mayor equivalencia terapéutica debido a la falta de datos de extrapolación a los productos descritos en la bibliografía.

En conclusión por lo que se refiere a esta solicitud en virtud del artículo 10, apartado 3, de la Directiva 2001/83/EC, no se ha establecido una relación satisfactoria con el producto de referencia EMLA a partir de los datos proporcionados por el solicitante. Como consecuencia, los datos contenidos en el expediente del medicamento de referencia no pueden considerarse como base para esta solicitud híbrida y no puede considerarse demostrada la relación riesgo/beneficio positiva en la indicación solicitada.

Motivos del dictamen del CHMP

Considerando que:

- el Comité ha examinado el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 29, apartado 4, de la Directiva 2001/83/CE;
- El Comité ha examinado la totalidad de los datos remitidos y presentados en una explicación oral por el solicitante, en concreto, los resultados del estudio clínico IDD0301 y su análisis a posteriori, los resultados del estudio de absorción/percutánea in vitro (IVPT), los resultados del estudio de liberación in vitro (IVRT) y la bibliografía publicada. A partir de estos datos, no fue posible establecer un efecto anestésico equivalente entre el medicamento y el medicamento de referencia.
- De acuerdo con la evaluación de todos los datos proporcionados y debido a las limitaciones de todos los estudios presentados, el Comité consideró que estos no eran suficientes para establecer una relación satisfactoria con el medicamento de referencia y, por tanto, no se demostró la equivalencia farmacéutica y terapéutica.

En consecuencia, el Comité considera que la relación beneficio/riesgo de Lidocain/Prilocain IDETEC y denominaciones asociadas no es favorable.

Por lo tanto, el Comité recomienda rechazar la autorización de comercialización de Lidocain/Prilocain IDETEC y denominaciones asociadas en el Estado miembro de referencia y en los Estados miembros afectados.