

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Artikli 29 lõike 4 kohane esildis käsitleb kreemi Lidocain/Prilocain IDETEC (lidokaiin/prilokaiin 25 mg/g + 25 mg/g) ja sarnaste nimetuste hübriidtaotlust, mis on esitatud kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõikega 3 detsentraliseeritud menetluse raames. Võrdlustoode on Emla kreem.

19. aprillil 2019 esitas International Drug Development detsentraliseeritud menetluse raames taotluse kreemi Lidocain/Prilocain IDETEC ja sellega seotud nimetuste (lidokaiin/prilokaiin 25 mg/g ja 25 mg/g) kohta.

Taotluse esitamise õiguslik alus on järgmine. Direktiivi 2001/83/EÜ (hübriidtaotlus) artikli 10 lõige 3.

Taotlus esitati viitelikmesriigile Taanile ja asjaomasele liikmesriigile Madalmaadele.

Võrdlusravim on kreem „EMLA 5 POUR CENT“ (EMLA kreem), mille Aspen Pharma Trading Limited registreeris Prantsusmaal 1990. aastal. Seda on turustatud Euroopa riikides, sh Taanis, Norras, Rootsis, Soomes ja Prantsusmaal, üle kümne aasta. IMS-andmebaasi kohaselt müüdi Euroopas 2019. aastal ligikaudu 1,5 miljonit tooteühikut.

Esialgse hindamise ajal esitasid Madalmaad võrdlusravimiga terapeutilise samaväärsuse kohta olulisi küsimusi, mis jäid vastamata ka vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimiserühma menetluses, mistõttu suunas Taani menetluse 5. märtsil 2021 direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 alusel edasi inimravimite komiteele. Taani palus inimravimite komiteel hinnata 5. märtsi 2021. aasta teatises esitatud nende vastuväidete mõju, mida peeti võimalikuks tõsiseks ohuks inimeste tervisele¹.

Inimravimite komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Hübriidravimid toetuvad osaliselt valitud võrdlusravimi prekliiniliste katsete ja kliiniliste uuringute tulemustele ja osaliselt uutele andmetele. Direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõike 3 kohaselt on üks peamisi võrdlusravimi toimiku andmetele tuginemise nõudeid sidumine võrdlusravimiga.

Paikselt toimivate ja paikselt kasutatavate ravimite korral võivad muutused ravimi koostises, ravimivormis, manustamisviisis või tootmisprotsessis oluliselt mõjutada ravimi efektiivsust ja/või ohutust. Lisaks peetakse kreeme kompleksseks ravimivormiks, mis koosneb kahest eraldi faasist: lidokaiini ja prilokaiini kombinatsioon sisemise õlise seguna, vesi välise faasina ja emulgaatorid. See annab kreemile keeruka struktuuri suuremate ja väiksemate piiskadega, millest peavad ravimi toimeained vabanema, enne kui need saavad ettenähtud viisil toimida (käesoleval juhul kohalik tuimestus). Kreemi toodetakse mittestandardse kompleksse tootmisprotsessi abil ning tootmisprotsessi ajal kasutatavad tingimused võivad mõjutada kreemi kvaliteeti ja ühetaolisust (nt võivad homogeniseerimisreed mõjutada osakeste suurust õlise faasi piiskades). Nimetatud tegurite tõttu ei saa kahe ravimi samaväärsust tõendada üksnes kvaliteediandmete põhjal.

Seetõttu on vaja näidata, et uuritav ravim on terapeutiliselt samaväärne valitud võrdlusravimiga.

Selle hübriidtaotluse toetuseks esitas taotleja kliinilise uuringu (uuring IDD0301), võrdlevad kvaliteediandmed, in vitro naha permeaabluse uuringu, in vitro vabanemise katse ja avaldatud kirjanduse.

Kliiniline uuring IDD0301, randomiseeritud topeltpime kontrollitud ühekeskuseline uuring, milles võrreldi lastel pärast veenipunktsiooni kasutatava kreemi lidokaiin/prilokaiin 25 mg/g + 25 mg/g vastuvõetavust, efektiivsust ja ohutust EMLA kreemiga. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli kreemi vastuvõetavus, mida mõõdeti küsimustiku abil. Teisene tulemusnäitaja oli valu, mida hinnati

¹ Määratlus „võimalik tõsine oht inimeste tervisele“ on toodud [inimeste tervisele võimaliku tõsise ohu määratlemise suunises](#)

läbivaadatud nägude valuskaalal (FPS-R). Hiljem tehti uuring mõlema toote samaväärsuse toetuseks. Seda uuringut ei saa siiski aktsepteerida andmete esitamiseks uuritava ravimi ja võrdlusravimi samaväärsuse kindlakstegemise jaoks, sest kavatsus hinnata ravimite võrdsust, paremust või samaväärsust ei olnud eelnevalt määratletud. Seetõttu ei saa teise tulemusnäitaja rühmadevahelise katse statistiliselt mitteolulise tulemuse põhjal väita, et neid kahte raviviisi võib pidada võrdseks ja terapeutiliselt samaväärseks. Lisaks polnud bioekvivalentsuse määr eelnevalt määratletud. Inimravimite komitee märkis, et uuringu IDD0301 kohta tehtud samaväärsuse järelanalüüsis (uuring IDD19033) polnud eel määratletud samaväärsuse määra ja seda ei saadud kasutada terapeutilise samaväärsuse tõendamiseks.

Taotleja esitas võrdlevad kvaliteediandmed kriitiliste kvaliteediomaduste ja vastavate vastuvõetavuskriteeriumide kohta, mida tuleks rakendada kahe ravimi farmatseutilise samaväärsuse tõendamiseks. Siiski ei lepitud kokku, et pakutud olulised kvaliteediomadused võiksid seda kompleksset ravimivormi täielikult iseloomustada ja seega ei peeta farmatseutilist samaväärsust tõendatuks.

Selle hübriidtaotluse toetuseks esitas taotleja ka in vitro vabanemise katse. See in vitro vabanemise katse on välja töötatud ja valideeritud EMA soovitude kohaselt, mis on esitatud toopiliste toodete kvaliteeti ja samaväärsust käsitlevate suuniste kavandis. Katse ei modelleeri in vivo toimet, kuid seda peetakse asjakohaseks valmisravimi kvaliteedikontrolli katseks ravimi turuleviimisel ja kõlblikkusaja lõpus. Leitakse, et in vitro vabanemise katse sobib ka ravimi ja võrdlusravimi võrdlemiseks, kuid seda ei saa kasutada eraldi kahe ravimi samaväärsuse tõendamiseks komplekssete ravimivormide korral. Et toode on kompleksne ravimivorm, tuleb terapeutilise samaväärsuse määramiseks lisaks farmatseutilisele samaväärsusele tavaliselt teha permeaabluse kineetilised ja võimaluse korral farmakodünaamilise samaväärsuse testid.

Taotleja esitas taotluse täiendavaks toetuseks ka in vitro naha permeaabluse uuringu koos muude in vitro andmetega, et toetada väidet terapeutilise samaväärsuse kohta. Ravim töötati välja nii, et see sarnaneks võrdlusravimiga pH, viskoossuse ja osakeste dispersiooni homogeensuse osas. Siiski ei ole in vitro permeaabluse mudeli kliinilist ja tehnilist valideerimist nõuetekohaselt teostatud ning andmed ei ole näidanud uuritava ravimi ja võrdlusravimi terapeutilist samaväärsust.

Lisaks esitas taotleja kirjandusest pärit teabe EMLA kreemi efektiivsuse kohta kahjustamata nahal või genitaalide limaskestal. Esitati põhjalik võrdlusloetelu, et näidata kreemi lidokaiin/prilokaiin 25 mg/g + 25 mg/g fikseeritud ravimikombinatsiooniga toote kliiniliselt olulist kohaliku tuimestuse toimet nii lastel kui ka täiskasvanutel. Esitatud kirjandus ei saa siiski põhjendada edasist terapeutilist samaväärsust, sest kirjanduses kirjeldatud ravimite kohta puuduvad siduvad andmed.

Kokkuvõttes ei tuvastatud taotleja esitatud andmete põhjal taotluses direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõike 3 kohast rahuldavat sidet võrdlustootega EMLA. Seetõttu ei saa hübriidtaotlus tugineda võrdlusravimi toimikus sisalduvatele andmetele ning kasulikkuse ja riski positiivset suhet taotletavas näidustuses ei saa pidada tõendatuks.

Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et

- komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohast esildist;
- võttis komitee arvesse kõiki taotleja esitatud ja suulises selgituses antud andmeid, eelkõige kliinilise uuringu IDD0301 tulemusi ja selle järelanalüüsi, in vitro nahakaudse imendumise uuringu tulemusi, in vitro vabanemise uuringu tulemusi ja avaldatud kirjandust. Nende andmete põhjal ei olnud võimalik tuvastada samaväärset anesteetilist toimet ravimi ja võrdlusravimi vahel.

- Kõigi esitatud andmete hindamise põhjal ja kõigi esitatud uuringute piiratust arvestades oli komitee seisukohal, et need ei ole piisavad sidumiseks võrdlusravimiga, mistõttu farmatseutilist ja terapeutilist samaväärsust ei tõendatud.

Seetõttu on komitee arvamusel, et Lidocain/Prilocain IDETEC ja sellega seotud nimetuste kasulikkuse ja riski suhe ei ole soodne.

Seetõttu soovitab komitee viiteliikmesriigis või asjaomasel liikmesriigis ravimile Lidocain/Prilocain IDETEC ja sarnastele nimetustele müügiloa andmisest keelduda.