

**Prilog II.**  
**Znanstveni zaključci**

## Znanstveni zaključci

Ovaj postupak upućivanja u skladu s člankom 29. stavkom 4. odnosi se na hibridni zahtjev za kremu Lidocain/Prilocain IDETEC (lidokain/prilokain 25 mg/g + 25 mg/g) i povezane nazive koji se prema članku 10. stavku 3. Direktive 2001/83/EZ primjenjuju u okviru decentraliziranog postupka. Referentni proizvod je krema Emla.

Zahtjev je podnijelo društvo International Drug Development 19. travnja 2019. u okviru decentraliziranog postupka za kremu Lidocain/Prilocain IDETEC i povezane nazive (lidokain/prilokain 25 mg/g i 25 mg/g).

Pravna osnova na temelju koje je zahtjev podnesen jest: članak 10. stavak 3. Direktive 2001/83/EZ, o hibridnim zahtjevima.

Zahtjev je dostavljen referentnoj državi članici: Danskoj i predmetnoj državi članici: Nizozemskoj.

Referentni lijek je krema „EMLA 5 POUR CENT“ (krema EMLA) društva Aspen Pharma Trading Limited koje je registrirano u Francuskoj od 1990. Ta je krema na tržištu europskih zemalja, među ostalim Danske, Norveške, Švedske, Finske i Francuske, već više od 10 godina. Prema bazi podataka IMS-a u Europi je 2019. prodano približno 1,5 milijuna primjeraka tog proizvoda.

Tijekom početne procjene Nizozemska je izrazila veliku zabrinutost u pogledu terapijske ekvivalentnosti s referentnim lijekom, koja je ostala neriješena i tijekom postupka CMDh-a; stoga je Danska 5. ožujka 2021. dalje uputila postupak CHMP-u u skladu s člankom 29. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ. Danska je od CHMP-a zatražila da procijeni učinak prigovora iznesenih u obavijesti od 5. ožujka 2021. za koje se smatralo da predstavljaju potencijalno ozbiljan rizik za javno zdravlje<sup>1</sup>.

### Cjelokupan sažetak znanstvene procjene CHMP-a

Hibridni lijekovi dijelom se oslanjaju na rezultate pretkliničkih i kliničkih ispitivanja odabranog referentnog lijeka, a dijelom na nove podatke. U skladu s člankom 10. stavkom 3. Direktive 2001/83/EZ jedan od glavnih uvjeta za oslanjanje na podatke iz dokumentacije referentnog lijeka jest uspostava poveznice s referentnim lijekom.

Kad je riječ o lijekovima koji se primjenjuju lokalno i imaju lokalno djelovanje, promjene formulacije, farmaceutskog oblika, načina primjene ili postupka proizvodnje mogu znatno utjecati na djelotvornost i/ili sigurnost primjene. Osim toga, kreme se smatraju složenim farmaceutskim oblikom, a sastoje se od dvije različite faze, odnosno lidokaina i prilokaina zajedno kao unutarne uljne smjese, vode kao vanjske faze i emulgatora. To kremi daje složenu strukturu, s većim i manjim kapljicama, iz kojih se aktivni farmaceutski sastojci moraju osloboditi prije nego što počnu djelovati (u ovom slučaju kao lokalni anestetik). Krema se proizvodi nestandardnim, složenim postupkom proizvodnje, a uvjeti koji se primjenjuju u postupku proizvodnje mogu utjecati na kvalitetu i konzistenciju kreme (npr. postavke homogenizacije mogu utjecati na veličinu kapljica uljne faze). Prvenstveno zbog tih aspekata ekvivalentnost predmetnih dvaju lijekova ne može se dokazati samo na temelju podataka o kvaliteti.

Stoga je potrebno dokazati da je lijek za koji se traži odobrenje terapijski ekvivalentan odabranom referentnom lijeku.

Kako bi potkrijepio taj hibridni zahtjev, podnositelj zahtjeva dostavio je kliničko ispitivanje (ispitivanje IDD0301), usporedive podatke o kvaliteti, *in vitro* ispitivanje permeacije kože, *in vitro* ispitivanje oslobađanja djelatne tvari i objavljenu literaturu.

---

<sup>1</sup> Definicija „potencijalno ozbiljnog rizika za javno zdravlje“ može se pronaći u [Smiernicama o definiciji potencijalno ozbiljnog rizika za javno zdravlje](#)

Kliničko ispitivanje IDD0301, randomizirano, dvostruko slijepo, kontrolirano, jednocentrično ispitivanje za provjeru prihvatljivosti, djelotvornosti i sigurnosti primjene kreme lidokaina/prilokaina 25 mg/g + 25 mg/g u usporedbi s kremom EMLA nakon venepunkcije u pedijatrijskih bolesnika. Primarna krajnja točka ispitivanja bila je prihvatljivost kreme, koja je mjerena upitnikom. Sekundarna krajnja točka bila je bol kako je ocijenjen s pomoću revidirane ljestvice s licima (FPS-R). Kasnije je to ispitivanje iskorišteno da bi se potkrijepila neinferiornost jednog lijeka u odnosu na drugi. Međutim, to se ispitivanje ne može prihvatiti kao izvor podataka za utvrđivanje ekvivalentnosti lijeka za koji se traži odobrenje i referentnog lijeka jer nije bila unaprijed utvrđena namjera ocjene jednakosti, superiornosti ili neinferiornosti lijekova. U tom se pogledu statistički neznačajan rezultat „testa između skupina“ u pogledu sekundarne krajnje točke ne može upotrijebiti da bi se tvrdilo da se predmetna dva lijeka smatraju jednakima i terapijski ekvivalentnima. Nadalje, nije unaprijed utvrđena granica bioekvivalencije. CHMP je naveo da u *post hoc* analizi neinferiornosti (ispitivanje IDD19033), provedenoj nad ispitivanjem IDD0301, nije bila unaprijed utvrđena granica neinferiornosti i da se analiza ne može koristiti za dokazivanje terapijske ekvivalentnosti.

Podnositelj zahtjeva dostavio je kvalitetne usporedive podatke o kritičnim kvalitativnim obilježjima i odgovarajućim kriterijima prihvatljivosti koje bi trebalo primijeniti kako bi se dokazala farmaceutska ekvivalentnost predmetnih dvaju lijekova. Međutim, nije dogovoreno da bi predložena kritična kvalitativna obilježja mogla u potpunosti karakterizirati taj složeni farmaceutski oblik i stoga se smatra da nije utvrđena farmaceutska ekvivalentnost.

Kako bi potkrijepio svoj hibridni zahtjev, podnositelj je dostavio i *in vitro* ispitivanje oslobađanja djelatne tvari. *In vitro* ispitivanje oslobađanja djelatne tvari razvijeno je i validirano u skladu s preporukama EMA-e navedenima u nacrtu Smjernica za kakvoću i ekvivalentnost topikalnih lijekova. Ispitivanje ne simulira učinkovitost *in vivo*, ali se smatra relevantnim za kontrolu kvalitete gotovog lijeka kod puštanja u promet i na kraju roka trajanja. *In vitro* ispitivanje oslobađanja djelatne tvari smatra se isto tako prikladnim za utvrđivanje usporedivosti lijeka i referentnog lijeka, ali se ne može koristiti samostalno za dokazivanje ekvivalentnosti dvaju lijekova u slučaju složenih formulacija. Budući da predmetni lijek ima složenu formulaciju, osim farmaceutske ekvivalentnosti, za utvrđivanje terapijske ekvivalentnosti obično je potrebno provesti ispitivanje kinetike permeacije i, ako je moguće, farmakodinamičke ekvivalentnosti.

Kako bi dodatno potkrijepio svoj zahtjev, podnositelj je dostavio i *in vitro* ispitivanje permeacije kože u kombinaciji s drugim *in vitro* podacima kao potporu tvrdnji o terapijskoj ekvivalentnosti. Proizvod je razvijen kako bi bio sličan referentnom proizvodu u pogledu pH vrijednosti, viskoznosti i homogenosti disperzije globula. Međutim, klinička validacija i tehnička validacija *in vitro* modela permeacije nisu provedene na odgovarajući način i podatci nisu dokazali terapijsku ekvivalentnost ispitivanog lijeka i referentnog lijeka.

Nadalje, podnositelj zahtjeva dostavio je podatke iz literature o djelotvornosti kreme EMLA na oštećenoj koži ili genitalnoj sluznici. Dostavljen je sveobuhvatan referentni popis kako bi se dokazao klinički značajan lokalni anestetički učinak lijeka s fiksnom kombinacijom djelatnih tvari lidokaina/prilokaina 25 mg/g + 25 mg/g u djece i odraslih. Međutim, dostavljena literatura ne može potkrijepiti daljnju terapijsku ekvivalentnost jer nije bilo podataka s pomoću kojih bi se uspostavila poveznica s proizvodima opisanima u literaturi.

Zaključno, za ovaj zahtjev u skladu s člankom 10. stavkom 3. Direktive 2001/83/EZ nije uspostavljena zadovoljavajuća poveznica s referentnim proizvodom EMLA na temelju podataka koje je dostavio podnositelj zahtjeva. Stoga se ovaj hibridni zahtjev ne može oslanjati na podatke sadržane u dokumentaciji referentnog lijeka i pozitivan omjer koristi i rizika u traženoj indikaciji ne može se smatrati utvrđenim.

## Razlozi za mišljenje CHMP-a

Budući da,

- Odbor je razmotrio upućivanje u skladu s člankom 29. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ;
- Odbor je razmotrio sve podatke koje je podnositelj zahtjeva dostavio i iznio u usmenom obrazloženju, posebno rezultate kliničkog ispitivanja IDD0301 i njegove *post hoc* analize, rezultate *in vitro* ispitivanja perkutane apsorpcije, rezultate *in vitro* ispitivanja oslobađanja djelatne tvari i objavljenu literaturu. Na temelju tih podataka nije bilo moguće utvrditi istovjetan anestetički učinak lijeka i referentnog lijeka.
- Na temelju procjene svih dostavljenih podataka i zbog ograničenja svih dostavljenih ispitivanja, Odbor smatra da ti podatci nisu dostatni za utvrđivanje poveznice s referentnim lijekom i stoga nije dokazana farmaceutska i terapijska ekvivalentnost.

Slijedom toga Odbor smatra da omjer koristi i rizika lijeka Lidocain/Prilocain IDETEC i povezanih naziva nije povoljan.

Stoga Odbor preporučuje odbijanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka Lidocain/Prilocain IDETEC i povezanih naziva u referentnoj državi članici i predmetnoj državi članici ili više njih.