

II priedas
Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Ši 29 straipsnio 4 dalyje numatyta kreipimosi procedūra susijusi su paraiška dėl kremo formos hibridinio vaistinio preparato Lidocain / Prilocain IDETEC (lidokainas / prilokainas 25 mg/g + 25 mg/g) ir susijusių pavadinimų, kuri pateikta vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 3 dalimi pagal decentralizuotą procedūrą. Referencinis vaistas yra kremas Emla.

Paraišką 2019 m. balandžio 19 d. pateikė bendrovė „International Drug Development“, pagal decentralizuotą procedūrą dėl kremo formos preparato Lidocain / Prilocain IDETEC ir susijusių pavadinimų (lidokainas / prilokainas 25 mg/g ir 25 mg/g).

Teisinis pagrindas, kuriuo remiantis pateikta paraiška, – Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 3 dalis dėl paraiškos gauti hibridinio vaistinio preparato registracijos pažymėjimą.

Ši paraiška pateikta referencinei valstybei narei Danijai ir susijusiai valstybei narei Nyderlandams.

Referencinis vaistinis preparatas yra bendrovės „Aspen Pharma Trading Limited“ gaminamas kremas EMLA 5 POUR CENT (kremas EMLA), įregistruotas Prancūzijoje 1990 m. Juo daugiau kaip 10 metų prekiaujama Europos šalyse, įskaitant Daniją, Norvegiją, Švediją, Suomiją ir Prancūziją. Duomenų bazės IMS duomenimis, 2019 m. Europoje buvo parduota maždaug 1,5 mln. šio produkto vienetų.

Pirminio vertinimo metu Nyderlandai iškėlė svarbių susirūpinimą keliančių klausimų dėl terapinio ekvivalentiškumo referenciniam vaistiniam preparatui, kurie nebuvo išspręsti ir CMD(h) procedūros metu, todėl 2021 m. kovo 5 d., vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalimi, Danija perdavė šį klausimą Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP). Danija paprašė CHMP įvertinti 2021 m. kovo 5 d. pranešime išreikštų prieštaravimų, kurie, manyta, gali kelti rimtą pavojų visuomenės sveikatai, poveikį¹.

CHMP atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Registruojant hibridinius vaistinius preparatus, iš dalies remiamasi pasirinkto referencinio vaistinio preparato ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų rezultatais ir iš dalies – naujais duomenimis. Pagal Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 3 dalį vienas iš pagrindinių reikalavimų remiantis referencinio vaisto dokumentų rinkinyje pateiktais duomenimis yra nustatyti sąsają su referenciniu vaistiniu preparatu.

Vietinio poveikio vietiskai vartojamų vaistinių preparatų sudėties, dozavimo formos, vartojimo metodo ar gamybos proceso pakeitimai gali turėti didelės įtakos vaisto veiksmingumui ir (arba) saugumui. Be to, kremai laikomi sudėtinga farmacinė forma, kurią sudaro dvi skirtingos fazės, t. y. lidokainas ir prilokainas kartu – kaip vidinis aliejinis mišinys, vanduo – kaip išorinė fazė ir emulsikliai. Dėl to kremas yra sudėtingos struktūros, kuriame yra didesnių ir mažesnių lašelių, iš kurių veikliosios vaistinės medžiagos turi išsiskirti prieš pasireiškiant jų numatytam poveikiui (šiuo atveju – vietinei anestezijai). Kremas gaminamas taikant nestandartinį sudėtingą gamybos procesą, o gamybos proceso metu taikomos sąlygos gali turėti įtakos kremo kokybei ir konsistencijai (pvz., homogenizavimo sąlygos gali turėti įtakos aliejinės fazės lašelių dydžiui). Visų pirma, dėl šių aspektų šių dviejų vaistinių preparatų ekvivalentiškumo negalima įrodyti remiantis tik kokybės duomenimis.

Todėl būtina įrodyti, kad patvirtintinas vaistinis preparatas yra terapiniu požiūriu lygiavertis pasirinktam referenciniam vaistiniam preparatui.

Siekdamas pagrįsti šią paraišką dėl hibridinio vaistinio preparato, pareiškėjas pateikė klinikinį tyrimą (tyrimas IDD0301), palyginamuosius kokybės duomenis, *in vitro* prasiskverbimo pro odą

¹ Sąvokos „galimas rimtas pavojus visuomenės sveikatai“ apibrėžtis pateikiama [Gairėse dėl galimo rimto pavojiaus visuomenės sveikatai apibrėžties](#)

tyrimą (IVPT), *in vitro* veikliosios medžiagos atpalaidavimo tyrimą (IVRT) ir paskelbtus mokslinius tyrimus.

Klinikinis tyrimas IDD0301: atsitiktinių imčių, abipusiai aklas, kontroliuojamas, vienacentris tyrimas, kurio tikslas – patikrinti lidokaino / prilokaino 25 mg/g + 25 mg/g kremo priimtinumą, veiksmingumą ir saugumą, jį lyginant su kremu EMLA po dūrio į veną vaikams. Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo kremo priimtumas, kuris buvo vertinamas naudojant klausimyną. Antrinė vertinamoji baigtis buvo skausmas, kuris buvo vertinamas pagal peržiūrėtą veidų skausmo skalę (angl. FPS-R). Vėliau buvo pateiktas tyrimas, kuriuo siekta pagrįsti, kad vieno preparato poveikis nėra prastesnis už kito. Tačiau šio tyrimo negalima priimti kaip tyrimo, kurio duomenimis būtų galima įrodyti patvirtintino vaistinio preparato ekvivalentiškumą referenciniam vaistiniam preparatui, nes ketinimas įvertinti šių vaistinių preparatų lygiavertiškumą, pranašumą ar neprastesnį poveikį nebuvo iš anksto apibrėžtas. Šiuo atžvilgiu statistiškai nereikšmingu antrinės vertinamosios baigties palyginimo tarp grupių (angl. *between groups test*) rezultatu negalima pagrįsti teiginio, kad šie du vaistai yra vienodi ir terapiniu požiūriu lygiaverčiai. Be to, nebuvo nustatyta biologinio ekvivalentiškumo riba. CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad prieš atliekant *post hoc* neprastesnio poveikio analizę (tyrimas IDD19033) su tyrimo IDD0301 duomenimis, nebuvo apibrėžta neprastesnio poveikio riba (NI), ir kad tos analizės duomenų negalima naudoti terapiniam ekvivalentiškumui įrodyti.

Pareiškėjas pateikė palyginamuosius kokybės duomenis apie svarbiausias kokybines savybes ir atitinkamus ekvivalentiškumo pripažinimo kriterijus, kurie turėtų būti įgyvendinti siekiant įrodyti dviejų vaistinių preparatų farmacinį ekvivalentiškumą. Tačiau nepritaikiama, kad pasiūlytomis esminėmis vaistinio preparato kokybinėmis savybėmis galima visapusiškai apibūdinti šią sudėtingą farmacinę formą, todėl laikoma, kad minėtų vaistinių preparatų farmacinis ekvivalentiškumas neįrodytas.

Siekdamas pagrįsti šią paraišką dėl hibridinio vaistinio preparato, pareiškėjas taip pat pateikė veikliosios medžiagos atpalaidavimo *in vitro* tyrimą (IVRT). Šis IVRT sukurtas ir patvirtintas vadovaujantis EMA rekomendacijomis, išdėstytomis Gairių dėl išviršinio vartojimo preparatų kokybės ir lygiavertiškumo projekte. Atliekant šį tyrimą, nmodeliuojamas *in vivo* veiksmingumas, bet šis tyrimas laikomas tinkamu galutinio produkto kokybės kontrolei išleidimo metu ir tinkamumo vartoti termino pabaigoje. Taip pat laikomasi nuomonės, kad IVRT yra tinkamas vaistinio preparato ir referencinio vaistinio preparato panašumui įvertinti, bet remiantis vien šio tyrimo duomenimis negalima įrodyti šių dviejų vaistinių preparatų lygiavertiškumo, nes tai yra sudėtingos formos preparatai. Kadangi šis vaistinis preparatas yra sudėtingos formos, siekiant įrodyti terapinį ekvivalentiškumą, paprastai reikia atlikti ne tik farmacinio ekvivalentiškumo, bet ir prasiskverbimo kinetikos ir, jei įmanoma, farmakodinaminio ekvivalentiškumo tyrimus.

Siekdamas išsamiau pagrįsti paraišką, pareiškėjas taip pat pateikė prasiskverbimo pro odą (IVPT) *in vitro* tyrimą kartu su kitais (IVRT) *in vitro* tyrimų duomenimis terapinio ekvivalentiškumo teiginiui pagrįsti. Vaistas buvo sukurtas taip, kad būtų panašus į referencinį vaistą savo pH, klampumu ir globulių pasiskirstymo homogeniškumu. Vis dėlto *in vitro* prasiskverbimo pro odą modelio klinikinis ir techninis patvirtinimas nebuvo tinkamai atlikti ir šiais duomenimis neįrodytas tiriamojo ir referencinio vaistinių preparatų terapinis ekvivalentiškumas.

Be to, pareiškėjas pateikė informacijos iš mokslinių straipsnių apie kremo EMLA veiksmingumą jį tepant ant pažeistos odos arba lyties organų gleivinės. Pateiktas išsamus informacijos šaltinių sąrašas, siekiant įrodyti fiksuotų dozių sudėtinio vaisto – lidokaino ir prilokaino (25 mg/g + 25 mg/g) kremo kliniškai svarbų vietinį nuskausminamąjį poveikį tiek vaikams, tiek suaugusiesiems. Tačiau pateiktais moksliniais straipsniais negalima išsamiau pagrįsti minėtų vaistinių preparatų terapinio ekvivalentiškumo, nes nepateikta duomenų, kuriais remiantis tiriamąjį vaistinį preparatą būtų galima susieti su moksliniuose straipsniuose aprašytais preparatais.

Taigi, vertinant šią pagal Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 3 dalį pateiktą paraišką, remiantis pareiškėjo pateiktais duomenimis nepavyko įrodyti reikalavimus atitinkančios sąsajos su referenciniu vaistiniu preparatu EMLA. Todėl ši paraiška dėl hibridinio vaistinio preparato negali būti grindžiama referencinio vaistinio preparato dokumentų rinkinyje pateiktais duomenimis ir negalima laikyti, kad pagal paraiškoje nurodytą indikaciją vartojamo šio vaistinio preparato teigiamas naudos ir rizikos santykis yra įrodytas.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- komitetas apsvarstė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalį;
- komitetas apsvarstė visus duomenis, kuriuos pareiškėjas pateikė ir pristatė žodinio paaiškinimo metu, visų pirma klinikinio tyrimo IDD0301 ir jo *post hoc* analizės rezultatus, absorbcijos per odą *in vitro* tyrimo rezultatus, veikliosios medžiagos atpalaidavimo *in vitro* tyrimo rezultatus ir paskelbtus mokslinius straipsnius. Remiantis šiais duomenimis, nepavyko įrodyti, kad vaistinio preparato ir referencinio vaistinio preparato anestetinis poveikis yra lygiavertis.
- Remdamasis visų pateiktų duomenų vertinimu ir atsižvelgdamas į visų pateiktų tyrimų trūkumus, komitetas laikėsi nuomonės, kad jų nepakanka, siekiant įrodyti vaistinio preparato sąsają su referenciniu vaistiniu preparatu, todėl jų farmacinis ir terapinis ekvivalentiškumas neįrodytas;

dėl šių priežasčių komitetas laikosi nuomonės, kad Lidocain / Prilocan IDETEC ir susijusių pavadinimų naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas.

Todėl komitetas rekomenduoja nesuteikti Lidocain / Prilocan IDETEC ir susijusių pavadinimų registracijos pažymėjimo referencinėje ir susijusiose valstybėse narėse.