

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Šī pārskatīšanas procedūra saskaņā ar 29. panta 4. punktu attiecas uz *Lidocain/Prilocain IDETEC* (lidokaīna/prilokaīna 25 mg/g + 25 mg/g) krēma preparāta reģistrācijas hibrīdpieteikumu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 3. punktu decentralizētās procedūras ietvaros. Atsauces zāles ir *Emla* krēms.

Pieteikumu 2019. gada 19. aprīlī iesniedza Starptautiskās zāļu izstrādes institūts decentralizētās procedūras veidā par *Lidocain/Prilocain IDETEC* un sinonīmisku nosaukumu zālēm (lidokaīns/prilokaīns 25 mg/g un 25 mg/g) krēmam.

Pieteikuma iesniegšanas juridiskais pamats ir: hibrīdpieteikums saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 3. punktu.

Šis pieteikums tika iesniegts, par atsauces dalībvalsti (*RMS*) norādot: Dānija un attiecīgā dalībvalsts (*CMS*): Nīderlande.

Atsauces zāles ir „*EMLA 5 POUR CENT*” krēms (*EMLA* krēms) no *Aspen Pharma Trading Limited*, kas kopš 1990. gada reģistrēts Francijā. Tas vairāk nekā 10 gadus ir laists tirgū Eiropas valstīs, tostarp Dānijā, Norvēģijā, Zviedrijā, Somijā un Francijā. Saskaņā ar *IMS* datubāzi 2019. gadā Eiropā tika pārdoti aptuveni 1,5 miljoni vienību.

Sākotnējā novērtējuma laikā Nīderlande pauda nopietnas bažas par terapeitisko ekvivalenci ar atsauces zālēm, kas netika atrisinātas arī *CMDh* procedūras laikā, tāpēc 2021. gada 5. martā Dānija saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu šo procedūru iesniedza *CHMP*. Dānija lūdza *CHMP* novērtēt ietekmi, ko radīja 2021. gada 5. marta paziņojumā izteiktie iebildumi, kas tika uzskatīti par iespējamu nopietnu risku sabiedrības veselībai¹.

CHMP zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Hibrīdzāles daļēji balstās uz izvēlēto atsauces zāļu pirmsklīnisko un klīnisko pārbaūžu rezultātiem un daļēji uz jauniem datiem. Saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 3. punktu viena no galvenajām prasībām, lai izmantotu atsauces zāļu dokumentācijas datus, ir izveidot saikni ar atsauces zālēm.

Lietojot lokāli, lokāli (*LALA*) saturošas zāles, preparāta, devas veida, lietošanas veida vai ražošanas procesa izmaiņas var būtiski ietekmēt efektivitāti un/vai drošumu. Turklāt krēmus uzskata par sarežģītu zāļu formu, kas sastāv no divām atšķirīgām fāzēm, t. i., lidokaīna un prilokaīna kā iekšēja eļļaina maisījuma, ūdens kā ārējās fāzes un emulgatoriem. Tādējādi krēmam ir sarežģīta struktūra ar lielākiem un mazākiem pilieniem, no kuriem aktīvās farmaceitiskās sastāvdaļas jāatbrīvo, pirms tie var veikt paredzēto darbību (vietējā anestēzija šajā gadījumā). Krēmu ražo, izmantojot nestandarta, sarežģītu ražošanas procesu, un ražošanas procesā izmantotie apstākļi var ietekmēt krēma kvalitāti un konsistenci (piemēram, homogenizācijas vide var ietekmēt eļļas fāzes pilienų daļiņu lielumu). Jo īpaši šo aspektu dēļ līdzvērtību, salīdzinot abas zāles, nevar pierādīt tikai attiecībā uz kvalitātes datiem.

Tāpēc ir jāpierāda, ka apstiprināmās zāles ir terapeitiski līdzvērtīgas izvēlētajām atsauces zālēm.

Lai pamatotu šo hibrīdzāļu pieteikumu, pieteikuma iesniedzējs iesniedza klīnisko pētījumu (pētījuma *IDD0301*), salīdzinošos kvalitātes datus, *in vitro* pētījumu par uzsūkšanos caur ādu (*IVPT*), *in vitro* izdalīšanās testu (*IVRT*) un publicēto literatūru.

Klīniskais pētījums *IDD0301* ir randomizēts, dubultmaskēts, kontrolēts, viencentra pētījums, kurā tiek pārbaudīta lidokaīna/prilokaīna 25 mg/g + 25 mg/g krēma pieņemamība, efektivitāte un drošums, salīdzinot ar *EMLA* krēmu pēc venipunktūras bērniem. Pētījuma primārais mērķparametrs

¹ "Iespējama nopietna riska sabiedrības veselībai" definīcija ir atrodamā [Vadlīnijās par iespējama nopietna riska sabiedrības veselībai definīciju](#)

bija krēma pieņemamība, ko noteica, izmantojot anketu. Sekundārais mērķparametrs bija sāpes, ko noteica, izmantojot pārskatīto sejas sāpju skalu (PSB-R). Vēlāk tika ierosināts pētījums, kas apliecinātu abu zāļu līdzvērtīgumu. Tomēr nevar pieņemt, ka šis pētījums sniedz datus, lai noteiktu ekvivalenci starp apstiprināmajām zālēm un atsauces zālēm, jo iepriekš nebija noteikts nodoms novērtēt vienlīdzību, pārākumu vai vienlīdzīgumu starp ārstēšanas zālēm. Šajā sakarā nevar izmantot statistiski nenozīmīgu starpgrupu pārbaudes rezultātu attiecībā uz sekundāro mērķparametru, lai apgalvotu, ka abas ārstēšanas tiek uzskatītas par vienādām un terapeitiski līdzvērtīgām. Turklāt nebija noteikta bioekvivalences robežvērtība. CHMP atzīmēja, ka *post-hoc* līdzvērtības analīzei (pētījums IDD19033), kas veikta, salīdzinot ar pētījumu IDD0301, nebija iepriekš noteiktas līdzvērtības (NI) robežas, un to nevarēja izmantot, lai pierādītu terapeitisko līdzvērtību.

Pieteikuma iesniedzējs iesniedza salīdzinošos kvalitātes datus par kritiskajām kvalitātes īpašībām un atbilstošos pieņemšanas kritērijus, kas jāīsteno, lai pierādītu abu zāļu farmaceutisko ekvivalenci. Tomēr netika panākta vienošanās, ka ierosinātās kritiskās kvalitātes īpašības varētu pilnībā raksturot šo sarežģīto farmaceutisko formu, tāpēc zāļu ekvivalence netiek uzskatīta par pierādītu.

Lai pamatotu šo hibrīdzāļu pieteikumu, pieteikuma iesniedzējs iesniedza arī *in vitro* izdalīšanās testu (IVRT). Šis IVRT ir izstrādāts un apstiprināts saskaņā ar EMA ieteikumiem, kas izklāstīti pamatnostādņu projektā par lokāli lietojamu zāļu kvalitāti un līdzvērtību. Pārbaudē netiek noteikta modeļa *in vivo* veikspēja, bet to uzskata par atbilstošu testu gatavo zāļu kvalitātes kontrolei to izlaišanas laikā un derīguma termiņa beigās. IVRT arī uzskata par piemērotu zāļu un atsauces zāļu salīdzināmībai, bet to nevar izmantot vienu pašu, lai pierādītu abu zāļu līdzvērtību kompleksu preparātu gadījumā. Tā kā zāles ir komplekss preparāts, papildus farmaceutiskajai ekvivalencei parasti ir jāveic arī caurlaidības kinētiskie un, ja iespējams, farmakodinamiskās ekvivalences testi, lai noteiktu terapeitisko ekvivalenci.

Lai pamatotu apgalvojumu par terapeitisko ekvivalenci, pieteikuma iesniedzējs papildus iesniedza arī *in vitro* pētījumu par uzsūkšanos caur ādu (IVPT) kombinācijā ar citiem *in vitro* datiem (IVRT). Zāles tika izstrādātas, lai tās būtu līdzīgas atsauces zālēm attiecībā uz pH, globulu dispersijas viskozitāti un homogenitāti. Tomēr *in vitro* caurlaidības modeļa klīniskā validācija un tehniskā apstiprināšana nav pienācīgi veikta un dati nav pierādījuši pārbaudāmo zāļu un atsauces zāļu terapeitisko līdzvērtību.

Turklāt pieteikuma iesniedzējs sniedza informāciju no literatūras par EMLA krēma efektivitāti uz nebojātas ādas vai dzimumorgānu gļotādas. Tika iesniegts visaptverošs atsauces saraksts, lai pierādītu klīniski nozīmīgu lokālu anestēzijas efektu, ko rada lidokaīna/prilokaīna 25 mg/g + 25 mg/g krēma fiksētās zāļu kombinācijas lietošana gan bērniem, gan pieaugušajiem. Tomēr iesniegtā literatūra nevar pamatot papildu terapeitisko ekvivalenci, jo nebija saistītu datu par literatūrā aprakstītajām zālēm.

Tāpat šim pieteikumam saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 3. punktu, pamatojoties uz pieteikuma iesniedzēja sniegtajiem datiem, nav noteikta apmierinoša saistība ar atsauces zālēm EMLA. Līdz ar to šis hibrīdzāļu pieteikums nevar būt balstīts uz datiem, kas iekļauti atsauces zāļu dokumentācijā, un pozitīvu ieguvuma/riska attiecību norādītajai indikācijai nevar uzskatīt par noskaidrotu.

CHMP atzinuma pamatojums

Tā kā:

- Komiteja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu izskatīja pārvērtēšanas pieprasījumu,

- Komiteja izskatīja visus iesniegtos un pieteikuma iesniedzēja mutiskajā skaidrojumā iesniegtos datus, jo īpaši klīniskā pētījuma IDD0301 rezultātus un tā post-hoc analīzi, *in vitro* perkutānā/absorbcijas (*IVPT*) pētījuma rezultātus, *in vitro* izdalīšanās pētījuma (*IVRT*) rezultātus un publicēto literatūru. Pamatojoties uz šiem datiem, nebija iespējams noteikt līdzvērtīgu anestēzijas efektu starp zālēm un atsaucēs zālēm.
- Pamatojoties uz visu iesniegto datu novērtējumu un ņemot vērā visu iesniegto pētījumu ierobežojumus, Komiteja uzskatīja, ka tie nav pietiekami, lai izveidotu saikni ar atsaucēs zālēm, un tāpēc zāļu un terapeitiskā ekvivalence nav pierādīta.

Līdz ar to Komiteja uzskata, ka *Lidocain/Prilocain IDETEC* un radniecīgo nosaukumu zāļu ieguvumu un riska attiecība nav pozitīva.

Tāpēc Komiteja iesaka neizsniegt reģistrācijas apliecību *Lidocain/Prilocain IDETEC* un sinonīmisku nosaukumu zālēm atsaucēs dalībvalstī(-īs) un attiecīgajā(-ās) dalībvalstī(-īs).