

Anness II
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

Dan ir-riferiment skont l-Artikolu 29(4) jikkonċerna applikazzjoni ibrida għal prodott tal-krema Lidocain/Prilocain IDETEC (lidocaine/prilocaine 25 mg/g + 25 mg/g) u ismijiet assoċjati applikati skont l-Artikolu 10(3) tad-Direttiva 2001/83/KE skont il-proċedura deċentralizzata. Il-prodott ta' referenza huwa l-krema Emla.

Fid-19 ta' April 2019, giet sottomessa applikazzjoni minn International Drug Development skont il-proċedura deċentralizzata għall-krema Lidocain / Prilocain IDETEC u ismijiet assoċjati (lidocaine/prilocaine 25 mg/g u 25 mg/g).

Il-baži ġuridika li taħtha giet sottomessa l-applikazzjoni hija: l-Artikolu 10(3) tad-Direttiva 2001/83/KE applikazzjoni ibrida.

Din l-applikazzjoni giet sottomessa lill-Istat Membru ta' referenza (RMS): id-Danimarka u l-Istat Membru kkonċernat (CMS): in-Netherlands.

Il-prodott mediċinali ta' referenza huwa l-krema "EMLA 5 POUR CENT" (krema EMLA) minn Aspen Pharma Trading Limited li ilha rreġistrata mill-1990 fi Franza. Dan ilu mqiegħed fis-suq f'pajjiżi Ewropej inklużi d-Danimarka, in-Norveġja, l-Iżvezja, il-Finlandja u Franza għal aktar minn 10 snin. Skont il-baži ta' *data* tal-IMS, fl-2019 inbiegħu madwar 1.5 miljun unità tal-prodott fl-Ewropa.

Matul il-valutazzjoni inizjali, in-Netherlands qajmu tħassib kbir rigward l-ekwivalenza terapewtika għall-prodott mediċinali ta' referenza li baqa' mhux solvut ukoll matul il-proċedura tas-CMDh; għalhekk, fil-5 ta' Marzu 2021, id-Danimarka rreferiet il-proċedura ulterjorment lis-CHMP, skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE. Id-Danimarka talbet lis-CHMP jivvaluta l-impatt tal-oġġezzjonijiet imqajma fin-notifika tal-5 ta' Marzu 2021 li kienu kkunsidrati li jikkostitwixxu riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika¹.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mis-CHMP

Il-prodotti mediċinali ibridi jiddependu parzjalment mir-rizultati tat-testijiet prekliniċi u mill-provi kliniċi mill-prodott mediċinali ta' referenza magħżul u parzjalment minn *data* ġdida. F'konformità mal-Artikolu 10(3) tad-Direttiva 2001/83/KE, wieħed mir-rekwiżiti ewlenin biex wieħed jibbaża fuq id-*data* mid-dossier tal-prodott mediċinali ta' referenza huwa li tiġi stabbilita rabta mal-prodott mediċinali ta' referenza.

Għal prodotti mediċinali li jaġixxu lokalment, applikati lokalment (LALA), il-bidliet fil-formulazzjoni, il-forma tad-dożaġġ, il-metodu ta' għoti jew il-proċess ta' manifattura jistgħu jinfluwenzaw b'mod sinifikanti l-effikaċja u/jew is-sigurtà. Barra minn hekk, il-kremi huma kkunsidrati bħala forma farmaċewtika kumplessa, li tikkonsisti f'żewġ fażijiet distinti, jiġifieri lidocaine u prilocaine flimkien bħala taħlita żejtnija interna, ilma bħala fażi esterna u aġenti emulsjonanti. Dan jagħti struttura kumplessa lill-krema, bi qtar akbar u iżgħar, li minnhom jridu jiġu rilaxxati l-ingredjenti farmaċewtiċi attivi qabel ma jkunu jistgħu jeżerċitaw l-azzjoni maħsuba tagħhom (f'dan il-każ anesteżija lokali). Il-krema tiġi mmanifatturata permezz ta' proċess ta' manifattura mhux standard u kumpless, u l-kundizzjonijiet użati matul il-proċess ta' manifattura jistgħu jinfluwenzaw il-kwalità u l-konsistenza tal-krema (eż. l-ambjenti tal-omoġenizzazzjoni jistgħu jinfluwenzaw id-daqs tal-fraġ tal-qtar fil-faži żejtnija). B'mod partikolari, minhabba dawn l-aspetti, it-turija tal-ekwivalenza bi tqabbil taż-żewġ prodotti mediċinali ma tistax issir fir-rigward tad-*data* tal-kwalità biss.

Għalhekk, huwa meħtieġ li jintwera li l-prodott mediċinali li għandu jiġi approvat huwa ekwivalenti mill-aspett terapewtiku għall-prodott mediċinali ta' referenza magħżul.

¹ Id-definizzjoni ta' "riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika" tista' tinstab fil-[Linja Gwida dwar id-definizzjoni ta' riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika](#)

Sabiex jappoġġa din l-applikazzjoni ibrida, l-applikant issottometta studju kliniku (studju IDD0301), *data* ta' kwalità komparattiva, studju in vitro dwar il-permeazzjoni tal-ġilda (IVPT), ittestjar tar-rilaxx in vitro (IVRT) u letteratura ppubblikata.

L-istudju kliniku IDD0301, li huwa studju randomizzat, double-blind, ikkontrollat, b'ċentru wiehed biex jiġu vverifikati l-aċċettabbiltà, l-effikaċja u s-sigurtà ta' krema lidocaine/prilocaine 25 mg/g + 25 mg/g meta mqabbel mal-krema EMLA wara venepuntura f'pazjenti pedjatriċi. Il-punt ta' tmiem primarju tal-istudju kien l-aċċettabbiltà tal-krema, li tkejjlet minn kwestjonarju. Il-punt ta' tmiem sekondarju kien l-uġiġh kif evalwat mill-iskala tal-uġiġh bl-uċuħ riveduta (FPS-R). Aktar tard l-istudju ġie ppreżentat b'ħala appoġġ għan-nuqqas ta' inferjorità bejn iż-żewġ prodotti. Madankollu, dan l-istudju ma jistax jiġi aċċettat biex jipprovdi *data* ħalli tiġi stabbilita l-ekwivalenza bejn il-prodott mediċinali li għandu jiġi approvat u l-prodott mediċinali ta' referenza, peress li l-intenzjoni li jiġu evalwati l-ugwaljanza, is-superjorità jew in-nuqqas ta' inferjorità bejn il-prodotti ta' trattament ma ġietx definita minn qabel. F'dan ir-rigward, riżultat statistikament mhux sinifikanti tat-"test bejn il-gruppi" dwar il-punt ta' tmiem sekondarju ma jistax jintuża biex jiġi ddikjarat li ż-żewġ trattamenti huma kkunsidrati ugwali u ekwivalenti mill-aspett terapewtika. Barra minn hekk, il-marġni ta' bijoekwivalenza ma kienx definit minn qabel. Is-CHMP innota li l-analiżi post-hoc ta' nuqqas ta' inferjorità (studju IDD19033), imwettqa fuq l-istudju IDD0301, ma kellhiex marġni definit minn qabel ta' nuqqas ta' inferjorità (NI) u ma setgħetx tintuża biex turi ekwivalenza terapewtika.

L-applikant ippreżenta *data* komparattiva tal-kwalità dwar l-attributi kritiċi tal-kwalità u kriterji korrispondenti ta' aċċettazzjoni li għandhom jiġu implimentati biex tintwera l-ekwivalenza farmaċewtika bejn żewġ prodotti mediċinali. Madankollu, ma kienx hemm qbil li l-attributi kritiċi proposti tal-kwalità setgħu jikkarakterizzaw bis-sħiħ din il-forma farmaċewtika kumplessa u għalhekk l-ekwivalenza farmaċewtika mhix ikkunsidrata li hija stabbilita.

Biex jappoġġa din l-applikazzjoni ibrida, l-applikant ipprovda wkoll ittestjar tar-rilaxx in vitro (IVRT). Dan l-IVRT ġie żviluppat u vvalidat skont ir-rakkomandazzjonijiet tal-EMA deskritti fl-abbozz ta' Linja Gwida dwar il-Kwalità u l-Ekwivalenza ta' Prodotti Topiċi. It-test ma jimmudellax il-prestazzjoni in vivo, iżda huwa kkunsidrat b'ħala test rilevanti għall-kontroll tal-kwalità tal-prodott lest mar-rilaxx u fi tmiem il-ħajja fuq l-ixkaffa. L-IVRT huwa kkunsidrat adatt ukoll għall-komparabbiltà bejn il-prodott mediċinali u l-prodott mediċinali ta' referenza, iżda ma jistax jintuża waħdu biex juri l-ekwivalenza taż-żewġ prodotti mediċinali fil-każ ta' formulazzjonijiet kumplessi. Peress li l-prodott huwa formulazzjoni kumplessa, minbarra l-ekwivalenza farmaċewtika, huma normalment meħtieġa testijiet ta' permeazzjoni kinetika u, jekk possibbli, ta' ekwivalenza farmakodinamika sabiex tiġi stabbilita l-ekwivalenza terapewtika.

B'ħala appoġġ ulterjuri tal-applikazzjoni, l-applikant ipprovda wkoll studju in vitro dwar il-permeazzjoni tal-ġilda (IVPT) flimkien ma' *data* in vitro oħra (IVRT) biex jappoġġa d-dikjarazzjoni ta' ekwivalenza terapewtika. Il-prodott ġie żviluppat biex ikun simili għall-prodott ta' referenza rigward il-pH, il-viskożità u l-omoġenità tad-dispersjoni tal-globuli. Madankollu, il-validazzjoni klinika u l-validazzjoni teknika tal-mudell tal-permeazzjoni in vitro, ma twettqux b'mod adegwat u d-*data* ma wrietx ekwivalenza terapewtika bejn il-prodott mediċinali tat-test u l-prodott mediċinali ta' referenza.

Barra minn hekk, l-applikant ipprovda informazzjoni mil-letteratura dwar l-effikaċja tal-krema EMLA fuq ġilda mhux intatta jew fuq mukuża ġenitali. Ġiet sottomessa lista ta' referenza komprensiva biex turi effett anestetiku lokali klinikament rilevanti tal-prodott mediċinali b'kombinazzjoni fissa tal-krema lidocaine/prilocaine 25 mg/g + 25 mg/g kemm fit-tfal kif ukoll fl-adulti. Madankollu, il-letteratura ppreżentata ma tistax tissostanzja ekwivalenza terapewtika ulterjuri minħabba li ma kien hemm l-ebda *data* ta' konnessjoni tal-prodotti deskritti fil-letteratura.

Bħala konklużjoni, għal din l-applikazzjoni skont l-Artikolu 10(3) tad-Direttiva 2001/83/KE, ma ġiex stabbilita konnessjoni sodisfaċenti mal-prodott ta' referenza EMLA abbażi tad-*data* pprovduta mill-applikant. B'riżultat ta' dan, din l-applikazzjoni ibrida ma tistax toqgħod fuq id-*data* li tinsab fid-dossier tal-prodott mediċinali ta' referenza u ma jistax jiġi kkunsidrat bħala stabbilit bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju fl-indikazzjoni ddikjarata.

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

Billi,

- Il-Kumitat ikkunsidra r-riferiment skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE;
- Il-Kumitat ikkunsidra d-*data* kollha sottomessa u ppreżentata fi spjegazzjoni orali mill-applikant, b'mod partikolari r-riżultati tal-istudju kliniku IDD0301 u l-analiżi post-hoc tiegħu, ir-riżultati tal-istudju perkutanju/ta' assorbiment (IVPT) in vitro, ir-riżultati tal-istudju in vitro dwar ir-rilaxx (IVRT) u l-letteratura ppubblikata. Abbażi ta' din id-*data*, ma setax jiġi stabbilit effett anestetiku ekwivalenti bejn il-prodott mediċinali u l-prodott mediċinali ta' referenza.
- Abbażi tal-valutazzjoni tad-*data* kollha pprovduta u minħabba l-limitazzjonijiet tal-istudji kollha sottomessi, il-Kumitat kien tal-fehma li dawn ma kinux biżżejjed biex tiġi stabbilita konnessjoni mal-prodott mediċinali ta' referenza u għalhekk ma ntwerietx l-ekwivalenza farmaċewtika u terapewtika.

Konsegwentement, il-Kumitat ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Lidocain/Prilocain IDETEC u ismijiet assoċjati mhuwiex favorevoli.

Għalhekk, il-Kumitat jirrakkomanda r-rifjut tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Lidocain/Prilocain IDETEC u ismijiet assoċjati fl-Istat(i) Membru/Membri ta' referenza u kkonċernat(i).