

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Ta procedura wyjaśniająca wszczęta na mocy art. 29 ust. 4 dotyczy wniosku łączonego w sprawie produktu leczniczego Lidocain/Prilocain IDETEC (lidokaina/prylokaina 25 mg/g + 25 mg/g) w postaci kremu i nazw produktów związanych, składanego zgodnie z art. 10 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE w ramach procedury zdecentralizowanej. Produktem referencyjnym jest krem Emla.

W dniu 19 kwietnia 2019 r. firma International Drug Development złożyła wniosek w ramach procedury zdecentralizowanej dotyczący produktu Lidocain / Prilocain IDETEC w postaci kremu i nazw produktów związanych (lidokaina/prylokaina 25 mg/g i 25 mg/g).

Podstawę prawną, w oparciu o którą złożono wniosek, stanowi: wniosek łączony zgodny z art. 10 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE.

Wniosek ten złożono w referencyjnym państwie członkowskim (RPC): Danii i zainteresowanym państwie członkowskim: Holandii.

Referencyjnym produktem leczniczym jest krem „EMLA 5 POUR CENT” (krem EMLA) firmy Aspen Pharma Trading Limited zarejestrowany we Francji od 1990 r. Jest on dostępny w obrocie w państwach europejskich, w tym w Danii, Norwegii, Szwecji, Finlandii i Francji, od ponad 10 lat. Według bazy danych IMS w 2019 r. w Europie sprzedano około 1,5 miliona sztuk produktu.

Podczas wstępnej oceny Holandia zgłosiła poważne zastrzeżenia dotyczące równoważności działania leczniczego z referencyjnym produktem leczniczym, które pozostały nierozwiązane również podczas procedury CMDh; w związku z tym, w dniu 5 marca 2021 r. Dania przekazała procedurę Komitetowi ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zgodnie z art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE. Dania zwróciła się do CHMP z prośbą o ocenę wpływu zastrzeżeń zgłoszonych w powiadomieniu z dnia 5 marca 2021 r., które uznano za stanowiące potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego¹.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu hybrydowych produktów leczniczych zależy częściowo od wyników badań przedklinicznych i klinicznych dla wybranego referencyjnego produktu leczniczego, a częściowo od nowych danych. Zgodnie z art. 10 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE jednym z głównych wymogów dotyczących możliwości polegania na danych z dokumentacji referencyjnego produktu leczniczego jest ustalenie powiązania z referencyjnym produktem leczniczym.

W przypadku produktów leczniczych działających miejscowo i stosowanych miejscowo (ang. locally acting, locally applied, LALA) zmiany postaci użytkowej, postaci aplikacyjnej, sposobu podawania lub procesu wytwarzania mogą mieć istotny wpływ na skuteczność i (lub) bezpieczeństwo stosowania. Ponadto kremy uznaje się za złożoną postać farmaceutyczną składającą się z dwóch różnych faz, tj. lidokainy i prylokainy łącznie jako wewnętrznej mieszaniny oleistej, wody jako fazy zewnętrznej i środków emulgujących. Dzięki temu krem ma złożoną strukturę, z kroplami o większych i mniejszych rozmiarach, z których muszą zostać uwolnione aktywne składniki farmaceutyczne, zanim będą mogły wywrzeć zakładane działanie (w tym przypadku znieczulenie miejscowe). Ten krem jest wytwarzany w niestandardowym, złożonym procesie produkcyjnym, a warunki zastosowane podczas procesu wytwarzania mogą mieć wpływ na jakość i konsystencję kremu (np. warunki homogenizacji mogą wpływać na wielkość cząstek kropli fazy oleistej). W szczególności, ze względu na te aspekty, nie można wykazać równoważności poprzez porównanie tych dwóch produktów leczniczych wyłącznie w odniesieniu do danych dotyczących jakości.

¹ Definicję „potencjalnego poważnego zagrożenia dla zdrowia publicznego” można znaleźć w [Wytucznych dotyczących definicji potencjalnego poważnego zagrożenia dla zdrowia publicznego](#)

W związku z tym konieczne jest wykazanie, że produkt leczniczy, który ma zostać dopuszczony do obrotu, jest równoważny pod względem działania leczniczego z wybranym referencyjnym produktem leczniczym.

Na poparcie tego wniosku łącznego wnioskodawca przedłożył badanie kliniczne (badanie IDD0301), dane porównawcze dotyczące jakości, badanie penetracji substancji (przenikania) przez skórę w modelu in vitro (IVPT), badanie uwalniania w warunkach in vitro (IVRT) oraz opublikowaną literaturę.

Badanie kliniczne IDD0301 to randomizowane, jednośrodkowe badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną, mające na celu sprawdzenie akceptowalności, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania skojarzenia lidokainy/prylokainy w dawce 25 mg/g + 25 mg/g w postaci kremu w porównaniu z kremem EMLA po nakłucia żyły u dzieci i młodzieży. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była akceptowalność kremu, którą oceniano za pomocą kwestionariusza. Drugorzędowym punktem końcowym był ból oceniany na podstawie zweryfikowanej obrazkowej skali bólu (ang. faces pain scale, FPS-R). Później to badanie przedstawiono na potwierdzenie, że obydwa produkty nie ustępują sobie nawzajem. Nie można jednak uznać, że badanie to zapewnia dane umożliwiające ustalenie równoważności między produktem leczniczym, który ma zostać dopuszczony do obrotu, a referencyjnym produktem leczniczym, ponieważ nie określono z góry zamiaru oceny tych produktów leczniczych w odniesieniu do równości, przewagi lub nieustępowania pod względem skuteczności. W tej kwestii nieistotny statystycznie wynik „badania między grupami” dotyczący drugorzędowego punktu końcowego nie może posłużyć do stwierdzenia, że te dwa leki uznaje się za równe i równoważne pod względem działania leczniczego. Ponadto nie określono wcześniej marginesu biorównoważności. CHMP zauważył, że analiza post-hoc typu non-inferiority (badanie IDD19033), przeprowadzona nad badaniem IDD0301, nie miała z góry określonego marginesu równoważności (NI) i nie mogła być wykorzystana do wykazania równoważności działania leczniczego.

Wnioskodawca przedstawił dane porównawcze dotyczące jakości w odniesieniu do krytycznych cech jakości i odpowiednich kryteriów akceptacji, które należy spełnić w celu wykazania równoważności farmaceutycznej między dwoma produktami leczniczymi. Nie uzgodniono jednak, że proponowane krytyczne cechy jakościowe mogą w pełni scharakteryzować tę złożoną postać farmaceutyczną, w związku z czym uznaje się, że równoważność farmaceutyczna nie została ustalona.

Na poparcie tego wniosku łącznego wnioskodawca przedstawił również badanie uwalniania substancji w warunkach in vitro (IVRT). Test IVRT został opracowany i zatwierdzony zgodnie z zaleceniami EMA przedstawionymi w projekcie wytycznych w sprawie jakości i równoważności produktów do stosowania miejscowego (Guideline on Quality and Equivalence of Topical Products). Test ten nie stanowi modelu działania in vivo, ale uważany jest za istotny do celów kontroli jakości produktu końcowego w momencie zwolnienia i na koniec okresu trwałości. Test IVRT uznaje się także za odpowiedni do ustalenia porównywalności między produktem leczniczym a referencyjnym produktem leczniczym, ale nie może być stosowany samodzielnie w celu wykazania równoważności tych dwóch produktów leczniczych w przypadku złożonych postaci użytkowych. Z uwagi na to, że produkt stanowi złożoną postać użytkową, do ustalenia równoważności działania leczniczego oprócz badań równoważności farmaceutycznej zwykle wymagane są badania kinetyki przenikania i, w miarę możliwości, badania równoważności farmakodynamicznej.

Na poparcie wniosku wnioskodawca przedstawił także badanie penetracji substancji (przenikania) przez skórę w modelu in vitro (IVPT) w połączeniu z innymi danymi z badań in vitro (IVRT) w celu potwierdzenia deklaracji równoważności działania leczniczego. Produkt opracowano tak, by był podobny do produktu referencyjnego pod względem pH, lepkości i jednorodności dyspersji kropli. Nie przeprowadzono jednak odpowiedniej walidacji klinicznej i technicznej modelu przenikania w

warunkach in vitro, a dane nie wykazały równoważności działania leczniczego badanego produktu leczniczego i referencyjnego produktu leczniczego.

Ponadto wnioskodawca przedstawił informacje z piśmiennictwa dotyczące skuteczności działania kremu EMLA na nieuszkodzoną skórę lub błonę śluzową narządów płciowych. Przedłożono wyczerpujący spis bibliograficzny w celu wykazania istotnego klinicznie miejscowego działania znieczulającego stałodawkowego leku złożonego w postaci kremu zawierającego skojarzenie lidokainy/prylokainy 25 mg/g + 25 mg/g zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Jednak przedstawione piśmiennictwo nie może dodatkowo potwierdzić równoważności działania leczniczego ze względu na brak danych łączących z produktami opisanymi w literaturze.

Podsumowując, w odniesieniu do tego wniosku złożonego na mocy art. 10 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE nie ustalono zadowalającego powiązania z produktem referencyjnym EMLA na podstawie danych przedłożonych przez wnioskodawcę. W związku z tym niniejszy wniosek łączony nie może opierać się na danych zawartych w dokumentacji referencyjnego produktu leczniczego, a pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka w zgłaszanym wskazaniu nie można uznać za ustalony.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- Komitet rozpatrzył wniosek o wydanie opinii na mocy art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE;
- Komitet rozpatrzył całość danych przedłożonych i przedstawionych przez wnioskodawcę w ramach wyjaśnień ustnych, w szczególności wyniki badania klinicznego IDD0301 i jego analizy post-hoc, wyniki badania przenikania/wchłaniania przez skórę in vitro (IVPT), wyniki badania uwalniania in vitro (IVRT) oraz opublikowaną literaturę. Na podstawie tych danych nie można ustalić równoważnego działania znieczulającego produktu leczniczego i referencyjnego produktu leczniczego.
- Na podstawie oceny wszystkich przedstawionych danych i ze względu na ograniczenia wszystkich przedstawionych badań Komitet uznał, że nie wystarczają one do ustalenia powiązania z referencyjnym produktem leczniczym, a zatem nie wykazano równoważności farmaceutycznej i terapeutycznej.

W związku z tym Komitet uważa, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu Lidocain/Prilocain IDETEC i nazw produktów związanych nie jest korzystny.

W związku z tym Komitet zaleca odmowę wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla leku Lidocain/Prilocain IDETEC i nazw produktów związanych w referencyjnym państwie członkowskim i zainteresowanych państwach członkowskich.