

**Anexo II**  
**Conclusões científicas**

## **Conclusões científicas**

Este procedimento de consulta nos termos do artigo 29.º, n.º 4, é referente a um pedido híbrido para o medicamento Lidocain/Prilocain IDETEC (lidocaína/prilocaína 25 mg/g + 25 mg/g) creme e nomes associados introduzido nos termos do artigo 10.º, n.º 3, da Diretiva 2001/83/CE no âmbito do procedimento descentralizado. O medicamento de referência é Emla Creme.

Em 19 de abril de 2019, a International Drug Development apresentou pedido no âmbito do procedimento descentralizado para o creme Lidocain/Prilocain IDETEC e nomes associados (lidocaína/prilocaína 25 mg/g e 25 mg/g).

A base jurídica ao abrigo da qual o pedido foi apresentado é o artigo 10.º, n.º 3, da Diretiva 2001/83/CE (pedido híbrido).

Este pedido foi apresentado ao Estado-Membro de referência (EMR), a Dinamarca, e ao Estado-Membro interessado (EMI), os Países Baixos.

O medicamento de referência é o creme EMLA 5 POUR CENT (creme EMLA) da Aspen Pharma Trading Limited registado desde 1990 em França. É comercializado há mais de 10 anos em países europeus, incluindo a Dinamarca, a Noruega, a Suécia, a Finlândia e a França. De acordo com a base de dados IMS, foram vendidas cerca de 1,5 milhões de unidades do medicamento na Europa em 2019.

Durante a avaliação inicial, os Países Baixos expressaram preocupações importantes no que respeita à equivalência terapêutica ao medicamento de referência, que também não foram resolvidas durante o procedimento do CMDh, tendo o procedimento sido posteriormente remetido para o CHMP pela Dinamarca, em 5 de março de 2021, nos termos do artigo 29.º, n.º 4, da Diretiva 2001/83/CE. A Dinamarca solicitou ao CHMP que avaliasse o impacto das objeções suscitadas na notificação de 5 de março de 2021 que foram consideradas como constituindo um potencial risco grave para a saúde pública<sup>1</sup>.

### **Resumo da avaliação científica pelo CHMP**

Os medicamentos híbridos baseiam-se, em parte, nos resultados de ensaios pré-clínicos e ensaios clínicos do medicamento de referência escolhido e, em parte, em novos dados. Em conformidade com o artigo 10.º, n.º 3, da Diretiva 2001/83/CE, um dos principais requisitos para ter por base os dados do dossiê do medicamento de referência é estabelecer uma ligação com o medicamento de referência.

Para os medicamentos com ação local e aplicação local (LALA), as alterações na formulação, na forma farmacêutica, no modo de administração ou no processo de fabrico podem influenciar significativamente a eficácia e/ou segurança. Além disso, os cremes são considerados uma forma farmacêutica complexa, composta por duas fases distintas, isto é, a lidocaína e prilocaína combinadas como mistura oleosa interna, água como fase contínua e agentes emulsionantes. Tal confere uma estrutura complexa ao creme, com gotículas maiores e menores, das quais os princípios ativos farmacêuticos devem ser libertados antes de poderem exercer a ação pretendida (anestesia local, no presente caso). O creme é fabricado utilizando um processo de fabrico não normalizado e complexo e as condições utilizadas durante o referido processo podem influenciar a qualidade e a consistência do creme (por exemplo, os parâmetros de homogeneização podem influenciar o tamanho das partículas da fase oleosa). Em particular, devido a estes aspetos, a demonstração da equivalência por comparação dos dois medicamentos não pode ser feita apenas no que respeita aos dados de qualidade.

---

<sup>1</sup> A definição de «potencial risco grave para a saúde pública» encontra-se na [Orientação para a definição de um potencial risco grave para a saúde pública](#)

Por conseguinte, é necessário demonstrar que o medicamento a aprovar é terapêuticamente equivalente ao medicamento de referência escolhido.

A fim de apoiar este pedido híbrido, o requerente apresentou um estudo clínico (estudo IDD0301), dados de qualidade comparativos, um estudo *in vitro* de permeação cutânea (IVPT), um ensaio de libertação *in vitro* (TRIV) e literatura publicada.

Estudo clínico IDD0301, um estudo aleatório, em dupla ocultação, controlado, num único centro para verificar a aceitabilidade, eficácia e segurança do creme de lidocaína/prilocaína 25 mg/g + 25 mg/g em comparação com o creme EMLA após uma punção venosa em doentes pediátricos. O critério de avaliação primário do estudo foi a aceitabilidade do creme, que foi medida através de um questionário. O critério de avaliação final secundário foi a dor avaliada pela escala de faces revista (FPS-R). Posteriormente, o estudo foi apresentado para sustentar a não inferioridade entre aos dois medicamentos. No entanto, não se pode aceitar que este estudo forneça dados para estabelecer a equivalência entre o medicamento a aprovar e o medicamento de referência, uma vez que a intenção de avaliar a igualdade, a superioridade ou a não inferioridade entre os medicamentos de tratamento não foi predefinida. A este respeito, um resultado estatisticamente não significativo do «teste entre grupos» no critério de avaliação final secundário não pode ser utilizado para alegar que os dois tratamentos são considerados iguais e terapêuticamente equivalentes. Além disso, a margem de bioequivalência não foi predefinida. O Comité dos Medicamentos para Uso Humano observou que a análise *post hoc* de não inferioridade (estudo IDD19033) realizada em relação ao estudo IDD0301 não tinha uma margem de não inferioridade (NI) predefinida e não podia ser utilizada para demonstrar a equivalência terapêutica.

O requerente apresentou dados comparativos de qualidade sobre os atributos críticos de qualidade e os correspondentes critérios de aceitação que devem ser implementados para demonstrar a equivalência farmacêutica entre dois medicamentos. No entanto, não foi acordado que os atributos críticos de qualidade propostos pudessem caracterizar plenamente esta forma farmacêutica complexa e, por conseguinte, a equivalência farmacêutica não é considerada estabelecida.

Para apoiar este pedido híbrido, o requerente forneceu também um ensaio de libertação *in vitro* (IVRT). Este IVRT foi desenvolvido e validado de acordo com as recomendações da EMA descritas no projeto de norma orientadora sobre a qualidade e a equivalência de medicamentos tópicos. O teste não modeliza o desempenho *in vivo*, mas é considerado um teste relevante para o controlo da qualidade do produto acabado no momento da libertação e no fim do prazo de validade. O IVRT é também considerado adequado para a comparabilidade entre o medicamento e o medicamento de referência, mas não pode ser utilizado isoladamente para demonstrar a equivalência dos dois medicamentos no caso de formulações complexas. Uma vez que o medicamento é uma formulação complexa, além da equivalência farmacêutica, são normalmente necessários testes de equivalência cinética de permeação e, se possível, de equivalência farmacodinâmica para estabelecer a equivalência terapêutica.

Em apoio ao pedido, o requerente forneceu também um estudo de permeação cutânea *in vitro* (IVPT) em combinação com outros dados *in vitro* (IVRT) para sustentar a reivindicação de equivalência terapêutica. O medicamento foi desenvolvido para ser semelhante ao medicamento de referência no que diz respeito ao pH, à viscosidade e homogeneidade da dispersão de glóbulos. No entanto, a validação clínica e a validação técnica do modelo de permeação *in vitro* não foram adequadamente realizadas e os dados não demonstraram equivalência terapêutica entre o medicamento em estudo e o medicamento de referência.

Além disso, o requerente forneceu informações da literatura sobre a eficácia do creme EMLA na pele não intacta ou na mucosa genital. Foi apresentada uma lista de referência abrangente para demonstrar um efeito anestésico local clinicamente relevante do medicamento de combinação fixa de lidocaína/prilocaína 25 mg/g + creme de 25 mg/g em crianças e adultos. No entanto, a

literatura apresentada não pode fundamentar uma maior equivalência terapêutica, uma vez que não existiam dados que permitam estabelecer ligações com os medicamentos descritos na literatura.

Em conclusão, para este pedido nos termos do artigo 10.º, n.º 3, da Diretiva 2001/83/CE, não foi estabelecida uma ligação satisfatória para o medicamento de referência EMLA com base nos dados fornecidos pelo requerente. Consequentemente, este pedido híbrido não pode basear-se nos dados contidos no dossiê do medicamento de referência e uma relação benefício-risco positiva na indicação reivindicada não pode ser considerada como estabelecida.

### **Fundamentos para o parecer do CHMP**

Considerando o seguinte:

- O Comité considerou o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 29.º, n.º 4, da Diretiva 2001/83/CE.
- O Comité considerou a totalidade dos dados apresentados pelo requerente e apresentados numa explicação oral, em particular os resultados do estudo clínico IDD0301 e a sua análise *post hoc*, os resultados do estudo de absorção/percutânea (IVPT) *in vitro*, os resultados do estudo de libertação *in vitro* (IVRT) e a literatura publicada. Com base nestes dados, não foi possível estabelecer um efeito anestésico equivalente entre o medicamento e o medicamento de referência.
- Com base na avaliação de todos os dados fornecidos e devido às limitações de todos os estudos apresentados, o Comité considerou que estes não eram suficientes para estabelecer uma ligação com o medicamento de referência, pelo que não foi demonstrada a equivalência farmacêutica e terapêutica.

Consequentemente, o Comité considera que a relação benefício-risco de Lidocain/Prilocain IDETEC e nomes associados não é favorável.

Por conseguinte, o Comité recomenda a recusa da autorização de introdução no mercado para Lidocain/Prilocain IDETEC e nomes associados no Estado-Membro de referência e nos Estados-Membros interessados.