

**Anexa II**  
**Concluzii științifice**

## Concluzii științifice

Această sesizare în temeiul articolului 29 alineatul (4) se referă la o cerere hibridă pentru Lidocain/Prilocain IDETEC (lidocaină/prilocaină 25 mg/g + 25 mg/g) cremă și denumirile asociate, depusă în cadrul procedurii descentralizate în conformitate cu articolul 10 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE. Produsul de referință este Emla cremă.

La 19 aprilie 2019 a fost depusă o cerere de către International Drug Development, în cadrul procedurii descentralizate, pentru Lidocain/Prilocain IDETEC (lidocaină/prilocaină 25 mg/g și 25 mg/g) cremă și denumirile asociate.

Temeiul juridic în baza căruia a fost depusă cererea este: cerere hibridă în temeiul articolului 10 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE.

Această cerere a fost prezentată statului membru de referință: Danemarca și statului membru interesat: Țările de Jos.

Medicamentul de referință este „EMLA 5 POUR CENT” cremă (EMLA cremă) de la Aspen Pharma Trading Limited, înregistrat din 1990 în Franța. Este comercializat de peste 10 ani în țări europene precum Danemarca, Norvegia, Suedia, Finlanda și Franța. Potrivit bazei de date IMS, aproximativ 1,5 milioane de unități ale produsului au fost vândute în Europa în 2019.

În cursul evaluării inițiale, Țările de Jos au exprimat motive majore de îngrijorare cu privire la echivalența terapeutică cu medicamentul de referință, care nu au fost rezolvate nici în cursul procedurii CMDh; prin urmare, la 5 martie 2021, Danemarca a înaintat procedura către CHMP, în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE. Danemarca a solicitat CHMP să evalueze impactul obiecțiilor formulate în notificarea din 5 martie 2021, care au fost considerate ca reprezentând un risc grav potențial pentru sănătatea publică<sup>1</sup>.

## Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP

Medicamentele hibride se bazează parțial pe rezultatele testelor preclinice și ale studiilor clinice efectuate pe medicamentul de referință ales și parțial pe date noi. În conformitate cu articolul 10 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE, una dintre cerințele principale pentru a se baza pe datele din dosarul medicamentului de referință este stabilirea unei legături cu medicamentul de referință.

În cazul medicamentelor cu acțiune locală și aplicare locală (LALA), modificările formei farmaceutice, ale formei dozelor, ale modului de administrare sau ale procesului de fabricație pot influența semnificativ eficacitatea și/sau siguranța. În plus, cremele sunt considerate o formă farmaceutică complexă cu două faze distincte, și anume lidocaina și prilocaina combinate ca amestec uleios intern, apa ca fază externă și agenții emulsifianți. Aceasta conferă cremei o structură complexă, cu picături mai mari și mai mici, din care ingredientele farmaceutice active trebuie eliberate înainte de a-și putea exercita acțiunea preconizată (anestezie locală în cazul de față). Crema este fabricată utilizând un proces de fabricație complex nestandardizat, iar condițiile utilizate în timpul procesului de fabricație pot influența calitatea și consistența cremei (de exemplu, parametrii de omogenizare pot influența mărimea particulelor picăturilor din faza uleioasă). Mai ales din cauza acestor aspecte, demonstrarea echivalenței prin compararea celor două medicamente nu se poate face ținând cont numai de datele de calitate.

Prin urmare, este necesar să se demonstreze că medicamentul care urmează a fi aprobat este echivalent terapeutic cu medicamentul de referință ales.

---

<sup>1</sup> Definiția „riscului grav potențial pentru sănătatea publică” poate fi consultată în documentul [„Guideline on the definition of a potential serious risk to public health”](#) (Ghid privind definirea unui risc grav potențial pentru sănătatea publică)

În sprijinul acestei cereri hibride, solicitantul a prezentat un studiu clinic (studiul IDD0301), date comparative privind calitatea, un test de permeație cutanată in vitro (IVPT), un test de eliberare in vitro (IVRT) și literatura de specialitate publicată.

Studiul clinic IDD0301, un studiu randomizat, dublu-orb, controlat, monocentric, a evaluat acceptabilitatea, eficacitatea și siguranța lidocainei/prilocainei 25 mg/g + 25 mg/g cremă în comparație cu EMLA cremă după o puncție venoasă la pacienții pediatrici. Criteriul principal de evaluare al studiului a fost acceptabilitatea cremei, care a fost măsurată cu ajutorul unui chestionar. Criteriul secundar de evaluare a fost durerea, evaluată pe scala facială a durerii revizuită (FPS-R). Ulterior, studiul a fost prezentat în sprijinul non-inferiorității între ambele produse. Acest studiu nu poate fi însă acceptat pentru a furniza date pentru stabilirea echivalenței între medicamentul care urmează a fi aprobat și medicamentul de referință, deoarece nu a fost predefinită intenția de a evalua egalitatea, superioritatea sau non-inferioritatea între produsele de tratament. În acest sens, nu se poate utiliza rezultatul ne semnificativ din punct de vedere statistic al „testului între grupuri” privind criteriul secundar de evaluare pentru a susține că cele două tratamente se consideră egale și echivalente din punct de vedere terapeutic. În plus, nu a fost predefinită marja de bioechivalență. CHMP a observat că analiza de non-inferioritate post-hoc (studiul IDD19033), efectuată prin studiul IDD0301, nu a avut o marjă de non-inferioritate (NI) predefinită și nu a putut fi utilizată pentru a demonstra echivalența terapeutică.

Solicitantul a prezentat date comparative de calitate privind atributele critice de calitate și criteriile de acceptare corespunzătoare care trebuie aplicate pentru a demonstra echivalența farmaceutică între două medicamente. Nu s-a convenit însă că atributele critice de calitate propuse ar putea caracteriza în totalitate această formă farmaceutică complexă și, prin urmare, nu se consideră că echivalența farmaceutică este stabilită.

În sprijinul acestei cereri hibride, solicitantul a prezentat și un test de eliberare in vitro (IVRT). Acest IVRT a fost dezvoltat și validat în conformitate cu recomandările EMA prezentate în documentul „Draft Guideline on Quality and Equivalence of Topical Products”(Proiect de ghid privind calitatea și echivalența produselor topice). Testul nu modelează performanța in vivo, dar este considerat un test relevant pentru controlul calității produsului finit la momentul eliberării și la sfârșitul perioadei de valabilitate. IVRT este considerat adecvat și pentru comparabilitatea dintre medicament și medicamentul de referință, dar nu poate fi utilizat singur pentru a demonstra echivalența celor două medicamente în cazul unor forme farmaceutice complexe. Deoarece produsul este o formă farmaceutică complexă, pe lângă echivalența farmaceutică, sunt necesare în mod normal teste de cinetică a permeației și, dacă este posibil, de echivalență farmacodinamică pentru a stabili echivalența terapeutică.

În sprijinul cererii sale, solicitantul a mai prezentat și un test de permeație cutanată in vitro (IVPT), în asocieră cu alte date in vitro (IVRT) pentru a susține echivalența terapeutică. Produsul a fost dezvoltat pentru a fi similar cu produsul de referință în ceea ce privește pH-ul, vâscozitatea și omogenitatea dispersiei globulelor. Cu toate acestea, validarea clinică și validarea tehnică a modelului de permeație in vitro nu au fost realizate în mod adecvat, iar datele nu au demonstrat echivalența terapeutică între medicamentul testat și medicamentul de referință.

Solicitantul a prezentat și informații din literatura de specialitate privind eficacitatea EMLA cremă asupra pielii neintacte sau a mucoasei genitale. A fost prezentată o listă de referință exhaustivă pentru a demonstra un efect anestezic local relevant din punct de vedere clinic al produsului medicamentos în combinație fixă lidocaină/prilocaină 25 mg/g + 25 mg/g cremă, atât la copii și adolescenți, cât și la adulți. Literatura de specialitate prezentată nu poate însă demonstra mai mult echivalența terapeutică, deoarece nu existau date care să stabilească o legătură cu produsele descrise în literatura de specialitate.

În concluzie, pentru această cerere în temeiul articolului 10 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE, nu a fost stabilită o legătură satisfăcătoare cu produsul de referință EMLA pe baza datelor furnizate de solicitant. Prin urmare, această cerere hibridă nu se poate baza pe datele cuprinse în dosarul medicamentului de referință și nu se poate considera că a fost stabilit un raport beneficiu-risc pozitiv pentru indicația revendicată.

### **Motive pentru avizul CHMP**

Întrucât,

- Comitetul a examinat sesizarea în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE;
- Comitetul a examinat toate datele prezentate și susținute de solicitant într-o explicație orală, în special rezultatele studiului clinic IDD0301 și analiza post-hoc a acestuia, rezultatele studiului de absorbție percutanată in vitro (IVPT), rezultatele studiului de eliberare in vitro (IVRT) și literatura de specialitate publicată. Pe baza acestor date, nu a putut fi stabilit un efect anestezic echivalent între medicament și medicamentul de referință.
- Pe baza evaluării tuturor datelor furnizate și din cauza limitărilor tuturor studiilor prezentate, comitetul a considerat că acestea nu sunt suficiente pentru a stabili o legătură cu medicamentul de referință și, prin urmare, nu a fost demonstrată echivalența farmaceutică și terapeutică.

În consecință, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Lidocain/Prilocain IDETEC și denumirile asociate nu este favorabil.

Prin urmare, comitetul recomandă refuzul acordării autorizației de punere pe piață pentru Lidocain/Prilocain IDETEC și denumirile asociate în statul (statele) membru (membre) de referință și interesat(e).