

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Il presente deferimento di cui all'articolo 29, paragrafo 4, riguarda una domanda ibrida per il prodotto in crema Lidocain/Prilocain IDETEC (lidocaina/prilocaina 25 mg/g + 25 mg/g) e denominazioni associate presentata ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE nell'ambito della procedura decentrata. Il prodotto di riferimento è Emla crema.

Il 19 aprile 2019 la International Drug Development ha presentato una domanda per Lidocain/Prilocain IDETEC e denominazioni associate (lidocaina/prilocaina 25 mg/g e 25 mg/g) crema nell'ambito della procedura decentrata.

La base giuridica per la presentazione della domanda è: domanda ibrida di cui all'articolo 10, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE.

La suddetta domanda è stata sottoposta allo Stato membro di riferimento (RMS), la Danimarca, e allo Stato membro interessato (CMS), i Paesi Bassi.

Il medicinale di riferimento è "EMLA 5 POUR CENT" crema (EMLA crema) di Aspen Pharma Trading Limited registrato dal 1990 in Francia. Da oltre 10 anni è commercializzato nei paesi europei, tra cui Danimarca, Norvegia, Svezia, Finlandia e Francia. Secondo la banca dati IMS, nel 2019 sono state vendute in Europa circa 1,5 milioni di unità del prodotto.

Durante la valutazione iniziale, i Paesi Bassi hanno sollevato importanti preoccupazioni in merito all'equivalenza terapeutica con il medicinale di riferimento, rimaste irrisolte anche durante la procedura del CMDh; pertanto, il 5 marzo 2021 la procedura è stata ulteriormente rinviata dalla Danimarca al CHMP, ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE. La Danimarca ha chiesto al CHMP di valutare l'impatto delle obiezioni sollevate nella notifica del 5 marzo 2021 che sono state considerate come un rischio potenziale grave per la salute pubblica ⁽¹⁾.

Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP

I medicinali ibridi si basano in parte sui risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche eseguite con il medicinale di riferimento scelto e in parte su nuovi dati. Ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE, uno dei requisiti principali per usufruire dei dati derivanti dal fascicolo del medicinale di riferimento consiste nello stabilire un collegamento con il medicinale di riferimento.

Per i medicinali ad azione locale, applicati localmente, le modifiche della formulazione, della forma farmaceutica, del modo di somministrazione o del processo di fabbricazione possono influenzare significativamente l'efficacia e/o la sicurezza. Inoltre, queste creme sono considerate una forma farmaceutica complessa, composta da due fasi distinte, ossia lidocaina e prilocaina insieme come miscela oleosa interna, acqua come fase esterna e agenti emulsionanti. Ciò conferisce alla crema una struttura complessa, con particelle più grandi e più piccole, da cui devono essere rilasciati i principi attivi prima che riescano a esercitare l'azione prevista (anestesia locale nel caso specifico). La crema viene prodotta utilizzando un processo di fabbricazione complesso e non standard e le condizioni utilizzate durante il summenzionato processo possono influire sulla qualità e sulla consistenza della crema (ad esempio, le impostazioni di omogeneizzazione possono incidere sulla granulometria delle particelle in fase oleosa). In particolare, a causa di questi aspetti, non è possibile dimostrare l'equivalenza confrontando i due medicinali esclusivamente in relazione ai dati sulla qualità.

Pertanto, è necessario dimostrare che il medicinale da approvare è equivalente sotto il profilo terapeutico al medicinale di riferimento scelto.

⁽¹⁾ La definizione di "rischio potenziale grave per la salute pubblica" è reperibile negli [Orientamenti relativi alla definizione di rischio potenziale grave per la salute pubblica](#).

A sostegno di questa domanda ibrida, il richiedente ha presentato uno studio clinico (studio IDD0301), dati comparativi sulla qualità, uno studio di permeazione cutanea *in vitro*, un test di rilascio *in vitro* e la letteratura pubblicata.

Studio clinico IDD0301: uno studio monocentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato, per verificare l'accettabilità, l'efficacia e la sicurezza di lidocaina/prilocaina 25 mg/g + 25 mg/g crema rispetto a EMLA crema dopo una venipuntura in pazienti pediatrici. L'endpoint primario dello studio era l'accettabilità della crema, misurata mediante un questionario. L'endpoint secondario era il dolore valutato mediante la scala del dolore facciale rivista (FPS-R). Successivamente lo studio è stato proposto a sostegno della non inferiorità tra i due prodotti. Tuttavia, non è possibile accettare questo studio come fonte di dati che accertino l'equivalenza tra il medicinale da approvare e il medicinale di riferimento, in quanto non è stata predefinita l'intenzione di valutare l'uguaglianza, la superiorità o la non inferiorità tra i prodotti terapeutici. A questo proposito, non è possibile utilizzare un risultato statisticamente non significativo del "test tra gruppi" relativo all'endpoint secondario per affermare che i due trattamenti sono considerati uguali ed equivalenti sotto il profilo terapeutico. Inoltre, il margine di bioequivalenza non è stato predefinito. Il CHMP ha osservato che l'analisi a posteriori di non inferiorità (studio IDD19033), eseguita sullo studio IDD0301, non ha presentato un margine di non inferiorità predefinito e non può essere utilizzata per dimostrare l'equivalenza terapeutica.

Il richiedente ha presentato dati comparativi sulla qualità relativi agli attributi critici di qualità e ai corrispondenti criteri di accettazione che devono essere applicati per dimostrare l'equivalenza farmaceutica tra due medicinali. Tuttavia, non è stato convenuto che gli attributi critici di qualità proposti possano caratterizzare pienamente questa forma farmaceutica complessa e pertanto non si ritiene accertata l'equivalenza farmaceutica.

A sostegno di questa domanda ibrida, il richiedente ha anche fornito un test di rilascio *in vitro*, sviluppato e convalidato sulla base delle raccomandazioni dell'EMA delineate nella versione preliminare delle Linee guida sulla qualità e sull'equivalenza dei prodotti per uso topico. Il test non illustra le prestazioni *in vivo*, ma è considerato un test pertinente per il controllo della qualità del prodotto finito all'atto del rilascio e alla scadenza del periodo di validità. Il test di rilascio *in vitro* è inoltre considerato idoneo per la comparabilità tra il medicinale e il medicinale di riferimento, ma non può essere utilizzato da solo per dimostrare l'equivalenza dei due medicinali in caso di formulazioni complesse. Poiché il prodotto è una formulazione complessa, per stabilire l'equivalenza terapeutica sono normalmente necessari, oltre all'equivalenza farmaceutica, test cinetici di permeazione e, se possibile, test di equivalenza farmacodinamica.

A ulteriore sostegno della domanda, il richiedente ha anche fornito uno studio di permeazione cutanea *in vitro* in combinazione con altri dati *in vitro* a dimostrazione della propria asserzione di equivalenza terapeutica. Il prodotto è stato sviluppato per essere simile al prodotto di riferimento per quanto riguarda il pH, la viscosità e l'omogeneità della dispersione di globulina. La validazione clinica e tecnica del modello di permeazione *in vitro*, tuttavia, non sono state adeguatamente eseguite e i dati non hanno dimostrato l'equivalenza terapeutica tra il medicinale in esame e il medicinale di riferimento.

Inoltre, il richiedente ha fornito informazioni tratte dalla letteratura sull'efficacia della crema EMLA sulla cute compromessa o sulla mucosa genitale. È stato presentato un elenco di riferimento completo per dimostrare un effetto anestetico locale clinicamente rilevante del prodotto a combinazione fissa di lidocaina/prilocaina 25 mg/g + 25 mg/g crema sia nei bambini sia negli adulti. Tuttavia, la letteratura presentata non può comprovare un'ulteriore equivalenza terapeutica in quanto non vi erano dati di collegamento con i prodotti descritti in letteratura.

In conclusione, per questa domanda ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE, non è stato accertato un collegamento soddisfacente con il prodotto di

riferimento EMLA sulla base dei dati forniti dal richiedente. Di conseguenza, questa domanda ibrida non può basarsi sui dati contenuti nel fascicolo del medicinale di riferimento e non si può ritenere accertato un rapporto rischi/benefici positivo nell'indicazione richiesta.

Motivi del parere del CHMP

Considerando che:

- il comitato ha preso in esame il deferimento ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE;
- il comitato ha esaminato la totalità dei dati presentati e illustrati oralmente dal richiedente, in particolare i risultati dello studio clinico IDD0301 e la relativa analisi a posteriori, i risultati dello studio percutaneo/di assorbimento e dello studio sul rilascio, entrambi *in vitro*, e la letteratura pubblicata. Sulla base di questi dati, non è stato possibile accertare un effetto anestetico equivalente tra il medicinale in questione e il medicinale di riferimento;
- sulla base della valutazione di tutti i dati forniti e a causa dei limiti di tutti gli studi presentati, il comitato ha ritenuto che essi non fossero sufficienti a stabilire un collegamento con il medicinale di riferimento e che pertanto l'equivalenza farmaceutica e terapeutica non fosse stata dimostrata.

Di conseguenza, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici di Lidocain/Prilocain IDETEC e denominazioni associate non sia favorevole.

Pertanto, il comitato raccomanda il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Lidocain/Prilocain IDETEC e denominazioni associate nello Stato membro o negli Stati membri di riferimento e interessati.