

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

La présente saisine au titre de l'article 29, paragraphe 4, concerne une demande hybride pour la crème Lidocain/Prilocain IDETEC (lidocaïne/prilocaïne 25 mg/g + 25 mg/g) et noms associés, soumise dans le cadre de la procédure décentralisée conformément à l'article 10, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE. Le produit de référence est Emla cream.

Une demande a été soumise par International Drug Development dans le cadre de la procédure décentralisée pour la crème Lidocain/Prilocain IDETEC et noms associés (lidocaïne/prilocaïne 25 mg/g et 25 mg/g) le 19 avril 2019.

La base juridique en vertu de laquelle la demande a été soumise est la suivante: Article 10, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, demande hybride.

Cette demande a été soumise à l'État membre de référence (EMR): le Danemark et l'État membre concerné (EMC): les Pays-Bas.

Le médicament de référence est la crème «EMLA 5 POUR CENT» (crème EMLA) d'Aspen Pharma Trading Limited, enregistrée depuis 1990 en France. Il est commercialisé dans des pays européens tels que le Danemark, la Norvège, la Suède, la Finlande et la France depuis plus de 10 ans. Selon la base de données d'IMS, environ 1,5 million d'unités du produit ont été vendues en Europe en 2019.

Au cours de l'évaluation initiale, les Pays-Bas ont soulevé des préoccupations majeures concernant l'équivalence thérapeutique avec le médicament de référence, qui n'ont pas été résolues également au cours de la procédure du CMDh; par conséquent, la procédure a ensuite été renvoyée au CHMP, le 5 mars 2021, au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE par le Danemark. Le Danemark a demandé au CHMP d'évaluer l'incidence des objections soulevées dans la notification du 5 mars 2021 qui ont été considérées comme constituant un risque potentiel grave pour la santé publique¹.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP

Les médicaments hybrides s'appuient en partie sur les résultats des essais précliniques et cliniques du médicament de référence choisi et en partie sur de nouvelles données. Conformément à l'article 10, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, l'une des principales exigences pour se fonder sur les données du dossier du médicament de référence est d'établir un lien avec le médicament de référence.

Pour les médicaments à usage local, appliqués localement (LALA), les modifications de la formulation, de la forme posologique, du mode d'administration ou du procédé de fabrication peuvent avoir une influence significative sur l'efficacité et/ou la sécurité. En outre, les crèmes sont considérées comme une forme pharmaceutique complexe, composée de deux phases distinctes, à savoir la lidocaïne et la prilocaïne combinées en tant que mélange huileux interne, l'eau en tant que phase externe et les agents émulsifiants. Cela donne une structure complexe à la crème, avec des gouttelettes plus grandes et plus petites, à partir desquelles les principes pharmaceutiques actifs doivent être libérés avant qu'ils puissent exercer l'action prévue (anesthésie locale dans le cas présent). La crème est fabriquée au moyen d'un processus de fabrication complexe et non standard et les conditions utilisées au cours du processus de fabrication peuvent influencer la qualité et la consistance de la crème (par exemple, les paramètres d'homogénéisation peuvent influencer la taille des particules des gouttelettes de phase huileuse). En particulier, en raison de ces aspects, la démonstration de l'équivalence par comparaison des deux médicaments ne peut pas se faire uniquement en ce qui concerne les données relatives à la qualité.

¹ La définition du «risque potentiel grave pour la santé publique» figure dans la [ligne directrice concernant la définition d'un risque potentiel grave pour la santé publique](#)

Par conséquent, il est nécessaire de démontrer que le médicament à approuver est équivalent, sur le plan thérapeutique, au médicament de référence choisi.

À l'appui de cette demande hybride, le demandeur a présenté une étude clinique (étude IDD0301), des données de qualité comparatives, une étude de perméation cutanée in vitro (IVPT), un essai de libération in vitro (IVRT) et la littérature publiée.

Étude clinique IDD0301, randomisée, en double aveugle, contrôlée, monocentrique visant à évaluer l'acceptabilité, l'efficacité et la sécurité de la crème lidocaïne/prilocaine 25 mg/g + 25 mg/g par rapport à la crème EMLA après une ponction veineuse chez des patients pédiatriques. Le critère principal d'évaluation de l'étude était l'acceptabilité de la crème, mesurée au moyen d'un questionnaire. Le critère d'évaluation secondaire était la douleur telle qu'évaluée par l'échelle des visages révisée (FPS-R). Plus tard, l'étude a été présentée à l'appui de la non-infériorité entre les deux produits. Cependant, il ne peut être accepté que cette étude fournisse des données permettant d'établir l'équivalence entre le médicament à autoriser et le médicament de référence, car l'intention d'évaluer l'égalité, la supériorité ou la non-infériorité entre les produits de traitement n'était pas prédéfinie. À cet égard, un résultat statistiquement non significatif du «test entre groupes» sur le critère d'évaluation secondaire ne peut être utilisé pour affirmer que les deux traitements sont considérés comme égaux et équivalents sur le plan thérapeutique. En outre, la marge de bioéquivalence n'a pas été définie. Le CHMP a noté que l'analyse de non-infériorité post-hoc menée en comparaison avec l'étude IDD0301 (étude IDD19033) n'avait pas de marge de non-infériorité (NI) prédéfinie et ne pouvait être utilisée pour démontrer l'équivalence thérapeutique.

Le demandeur a soumis des données comparatives de qualité sur les attributs critiques de qualité et les critères d'acceptation correspondants à mettre en œuvre pour démontrer l'équivalence pharmaceutique entre deux médicaments. Toutefois, il n'a pas été convenu que les caractéristiques essentielles de qualité proposées pourraient pleinement caractériser cette forme pharmaceutique complexe et, par conséquent, l'équivalence pharmaceutique n'est pas considérée comme établie.

Pour appuyer cette demande hybride, le demandeur a également fourni un test de libération in vitro (IVRT). Cet IVRT a été développé et validé conformément aux recommandations de l'EMA énoncées dans le projet de directive sur la qualité et l'équivalence des produits topiques. Le test ne modélise pas la performance in vivo, mais il est considéré comme un test pertinent pour le contrôle de la qualité du produit fini au moment de sa libération et à la fin de sa durée de conservation. L'IVRT est également considéré comme approprié pour la comparabilité entre le médicament et le médicament de référence, mais ne peut être utilisé seul pour démontrer l'équivalence des deux médicaments dans les formulations complexes. Étant donné que le produit est une formulation complexe, outre l'équivalence pharmaceutique, des essais de cinétique de perméation et, si possible, d'équivalence pharmacodynamique sont généralement nécessaires pour établir l'équivalence thérapeutique.

À l'appui de sa demande, le demandeur a également fourni une étude in vitro sur la perméation de la peau (IVPT) en combinaison avec d'autres données in vitro (IVRT) afin d'étayer l'allégation d'équivalence thérapeutique. Le produit a été développé pour être similaire au produit de référence en termes de pH, de viscosité et d'homogénéité de la dispersion des globules. La validation clinique et la validation technique du modèle de perméation in vitro n'ont toutefois pas été réalisées de manière adéquate et les données n'ont pas démontré l'équivalence thérapeutique entre le médicament testé et le médicament de référence.

En outre, le demandeur a fourni des informations tirées de la littérature concernant l'efficacité de la crème EMLA sur une peau non intacte ou une muqueuse génitale. Une liste de référence exhaustive a été soumise pour démontrer un effet anesthésique local cliniquement pertinent de l'association médicamenteuse fixe lidocaïne/prilocaine 25 mg/g + 25 mg/g crème chez les enfants et les adultes. Toutefois, la littérature soumise ne peut pas étayer une autre équivalence thérapeutique

parce qu'il n'existait pas de données permettant d'établir des liens avec les produits décrits dans la littérature.

En conclusion, pour cette demande au titre de l'article 10, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, un lien satisfaisant avec le produit de référence EMLA n'a pas été établi sur la base des données fournies par le demandeur. Par conséquent, cette demande hybride ne peut pas être fondée sur les données contenues dans le dossier du médicament de référence et un rapport bénéfice/risque positif dans l'indication revendiquée ne peut pas être considéré comme établi.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE;
- Le comité a examiné la totalité des données soumises par le demandeur et présentées dans un exposé oral, en particulier les résultats de l'essai clinique IDD0301 et son analyse post-hoc, les résultats de l'étude de percutané/absorption in vitro (IVPT), les résultats de l'étude de libération in vitro (IVRT) et la littérature publiée. Sur la base de ces données, un effet anesthésiant équivalent entre le médicament et le médicament de référence n'a pas pu être établi.
- Sur la base de l'évaluation de toutes les données fournies et en raison des limites de toutes les études soumises, le comité a estimé que celles-ci n'étaient pas suffisantes pour établir un lien avec le médicament de référence et que, par conséquent, l'équivalence pharmaceutique et thérapeutique n'a pas été démontrée.

Par conséquent, le comité estime que le rapport bénéfice/risque de Lidocain/Prilocain IDETEC et noms associés n'est pas favorable.

Le comité recommande donc le refus de l'autorisation de mise sur le marché de Lidocain/Prilocain IDETEC et noms associés dans le ou les États membres de référence et concernés.