

## **Anhang II**

*Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der Europäischen Arzneimittel-Agentur für die Versagung*

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

### ***Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der Europäischen Arzneimittel-Agentur für die Versagung***

Canazol Clotrimazol-Creme 1 % w/w ist ein Fungizid zur Behandlung oberflächlicher Pilzinfektionen der Haut und der Schleimhäute, z. B. Candidiasis, Dermatophytosen und kommensaler Hefepilzinfektionen.

Canazol Clotrimazol-Creme wurde in Irland am 8. Dezember 2000 gemäß Artikel 4.8 Buchstabe a Nummer iii der Richtlinie 65/65/EWG zugelassen. Zum Zeitpunkt der Erstzulassung wurde die Auflage zur Durchführung von Studien zur therapeutischen Äquivalenz auf der Grundlage der vorliegenden Daten zur Qualität erlassen. Diese Daten belegten, dass die vorgeschlagene Formulierung in Bezug auf die Rezeptur (ausgenommen der Konzentration von Benzylalkohol), den pH-Wert und die Viskosität der Creme, die Globuligröße der dispergierten Ölphase sowie die Größe der Wirkstoffpartikel mit dem Referenzarzneimittel vergleichbar war.

Der Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde im Rahmen des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung in dem betroffenen Mitgliedstaat (dem Vereinigten Königreich) gestellt. Eine Studie zur therapeutischen Äquivalenz oder ein anderes validiertes Modell zum Nachweis einer Äquivalenz der Formulierung wurde von dem betroffenen Mitgliedstaat jedoch als unverzichtbar eingestuft, und die Angelegenheit wurde an den CHMP verwiesen.

Nach Auffassung des CHMP belegten die komparativen Qualitätsdaten und eine Prüfung der Wirksamkeit der Konservierungsmittel (*in vitro*) eine vergleichbare fungizide Wirkung.

Der CHMP stellte fest, dass in Bezug auf den Zustand der Wirksubstanz im Arzneimittelerzeugnis widersprüchliche Daten vorgelegt wurden und dass auf kritische Qualitätsmerkmale nicht zufriedenstellend eingegangen wurde. Zentrale pharmazeutische Parameter, wie etwa die Auflösung der Wirksubstanz in der öligen Phase, wurden nicht angemessen überprüft. Unterschiede bezüglich der Tröpfchengröße und deren mögliche Auswirkung auf das Eindringen ins Gewebe wurden nicht erläutert. Eine geeignete Studie zur Hautpermeation oder entsprechende *In-vitro*-Studien hätten zur Untersuchung dieses Aspekts durchgeführt werden sollen.

Es war nicht möglich, Schwankungen zwischen und innerhalb von Chargen des Prüfpräparats und des Referenzarzneimittels zu diskutieren, da keine Angaben über die erforderlichen Chargen des jeweiligen Präparats vorgelegt wurden. Nach Auffassung des CHMP ließ die Prüfung der Wirksamkeit der Konservierungsmittel die methodischen Einzelheiten vermissen, die eine korrekte Interpretation erlauben würden. Mikrobielle *In vitro*-Vergleichsprüfungen zur Untersuchung der antimikrobiellen Wirkweise des Arzneimittelerzeugnisses wurden nicht vorgelegt.

Die vorgelegten komparativen Qualitätsdaten und die Prüfung der Wirksamkeit der Konservierungsmittel wurden daher als nicht ausreichend bewertet, um einen Verzicht auf die Notwendigkeit eines Nachweises der therapeutischen Äquivalenz durch klinische Studien oder ein anderes validiertes Modell zu rechtfertigen. Daher wurden klinische Studien oder ein anderes validiertes Modell zum Nachweis einer Äquivalenz in diesem Fall als erforderlich erachtet.

Insgesamt stützen die vorgelegten Daten nicht die Schlussfolgerung, dass das Arzneimittel therapeutisch äquivalent ist. Der Ausschuss war daher der Ansicht, dass die zur Stützung des Antrags vorgelegten Angaben die Anforderungen gemäß Artikel 10 der Richtlinie 2001/83/EG in der geltenden Fassung nicht erfüllen. Des Weiteren vertrat der Ausschuss die Auffassung, dass es auf der Grundlage der zur Stützung des Antrags vorgelegten Daten nicht möglich ist, ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für das Arzneimittel nachzuweisen und dass unter diesen Umständen das Inverkehrbringen des Arzneimittels eine Gefährdung der öffentlichen Gesundheit darstellt.

## Gründe für die Versagung

Nach Auffassung des CHMP konnte anhand der zur Stützung dieses Antrags vorgelegten Daten keine therapeutische Äquivalenz zwischen dem Prüf- und dem Referenzpräparat nachgewiesen werden:

- Die Beschreibung der pharmazeutischen Entwicklung wurde als nicht zufrieden stellend bewertet, und die sich hieraus ergebenden Mängel, u. a. das Fehlen von Studien zur Hautpermeation oder von vergleichbaren *In-vitro*-Studien, wurde als entscheidend betrachtet;
- Die von dem Unternehmen vorgelegten Daten wurden weder als aussagekräftig noch als ausführlich genug bewertet, um den Verzicht auf eine klinische Studie oder ein anderes validiertes Modell zum Nachweis einer therapeutischen Äquivalenz zu rechtfertigen.

Auf der Grundlage:

- der von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Studienergebnisse,
- der Beurteilungsberichte des Berichterstatters und des Mitberichterstatters
- und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses

war der CHMP der Ansicht, dass die zur Stützung des Antrags vorgelegten Angaben die Anforderungen gemäß Artikel 10 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung nicht erfüllen. Des Weiteren vertrat der Ausschuss die Auffassung, dass es auf der Grundlage der zur Stützung des Antrags vorgelegten Daten nicht möglich ist, ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für das Arzneimittel nachzuweisen und dass unter diesen Umständen das Inverkehrbringen des Arzneimittels eine Gefährdung der öffentlichen Gesundheit darstellt.

Daher nahm der Ausschuss ein Gutachten an, in dem er die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen in den betroffenen Mitgliedstaaten sowie die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Referenzmitgliedstaat gemäß den in Anhang III des Gutachtens genannten Bedingungen empfiehlt.