

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την απόρριψη που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων

Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την απόρριψη που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων

Η κρέμα Canazole που περιέχει κλοτριμαζόλη 1% «βάρος κατά βάρος» (w/w) είναι αντιμυκητιασικό σκεύασμα που ενδείκνυται για τη θεραπεία των επιπολής μυκητιασικών λοιμώξεων του δέρματος και των βλεννογόνων, όπως η καντιντίαση, η δερματοφύτωση και οι συμβιωτικές λοιμώξεις ζυμομυκήτων.

Η κρέμα Canazole με κλοτριμαζόλη έλαβε άδεια κυκλοφορίας στην Ιρλανδία στις 8 Δεκεμβρίου 2000, δυνάμει του άρθρου 4 παράγραφος 8 στοιχείο α) σημείο iii) της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ. Κατά τη χορήγηση της αρχικής άδειας κυκλοφορίας παραβλέφθηκε η ανάγκη για μελέτες θεραπευτικής ισοδυναμίας, καθώς τα δεδομένα σχετικά με την ποιότητα κατέδειξαν ότι το προτεινόμενο σκεύασμα ήταν παρόμοιο με το προϊόν αναφοράς σε ό,τι αφορά το σκεύασμα αυτό καθαυτό (εκτός από τη συγκέντρωση βενζυλικής αλκοόλης), το pH και το ιξώδες της κρέμας, το μέγεθος των σφαιριδίων κατά τη φάση διασκορπισμού του ελαίου και την ποσότητα της δραστικής ουσίας στα σωματίδια.

Η αίτηση υποβλήθηκε στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος (Ην. Βασίλειο) στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης. Ωστόσο, η ανάγκη πραγματοποίησης μελετών θεραπευτικής ισοδυναμίας ή άλλων επικυρωμένων μοντέλων του σκευάσματος για την κατάδειξη της ισοδυναμίας κρίθηκε ουσιώδης από το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος και το ζήτημα παραπέμφθηκε στη CHMP.

Η CHMP εξέτασε τα υποβληθέντα συγκριτικά δεδομένα σχετικά με την ποιότητα και τη δοκιμή αποτελεσματικότητας συντηρητικών (*in vitro*) για την κατάδειξη συγκρίσιμης αντιμυκητιασικής δραστηριότητας.

Η CHMP επεσήμανε ότι τα δεδομένα που υποβλήθηκαν σχετικά με την κατάσταση της φαρμακευτικής ουσίας στο φαρμακευτικό προϊόν ήταν μη συνεκτικά και τα κρίσιμα ποιοτικά χαρακτηριστικά δεν διευθετήθηκαν ικανοποιητικά. Οι βασικές φαρμακευτικές παράμετροι, όπως η διάλυση της φαρμακευτικής ουσίας κατά την ελαιώδη φάση, δεν ήταν δεόντως επικυρωμένες. Οι διαφορές στο μέγεθος των σταγονιδίων και η δυνητική τους επίδραση στη διείσδυση στους ιστούς δεν διευκρινίσθηκε. Για τη διερεύνηση των εν λόγω ζητημάτων πρέπει να διενεργηθούν κατάλληλες μελέτες εισχώρησης στο δέρμα ή παρεμφερείς μελέτες *in vitro*.

Δεν ήταν εφικτή η ανάλυση της μεταβλητότητας μεταξύ των παρτίδων, ούτε και στις παρτίδες αυτές καθαυτές, του υπό δοκιμή προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς, καθώς δεν υποβλήθηκαν οι πληροφορίες σχετικά με τις απαραίτητες παρτίδες κάθε προϊόντος. Επιπλέον, η CHMP έκρινε ότι η δοκιμή αποτελεσματικότητας συντηρητικών υστερεί σε μεθοδολογικές λεπτομέρειες, οι οποίες θα μπορούσαν να συνδράμουν στην ορθή ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Δεν υποβλήθηκαν συγκριτικές μικροβιολογικές *in vitro* δοκιμές για την εξέταση της αντιμικροβιακής φύσης του φαρμακευτικού προϊόντος.

Συνεπώς, τα συγκριτικά δεδομένα που υποβλήθηκαν σχετικά με την ποιότητα και η δοκιμή αποτελεσματικότητας συντηρητικών δεν κρίθηκαν επαρκή για την αιτιολόγηση της παρέκκλισης της κατάδειξης θεραπευτικής ισοδυναμίας με κλινικές μελέτες ή άλλα επικυρωμένα μοντέλα, τα οποία κρίνονται, στη συγκεκριμένη περίπτωση, απαραίτητα για την κατάδειξη της ισοδυναμίας.

Το σύνολο των υποβληθέντων δεδομένων δεν οδηγεί στο συμπέρασμα ότι το προϊόν είναι θεραπευτικά ισοδύναμο. Ως εκ τούτου, θεωρείται ότι οι πληροφορίες που υποβλήθηκαν προς στήριξη της αίτησης δεν ικανοποιούν τις απαιτήσεις του άρθρου 10 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε. Η επιτροπή έκρινε επίσης ότι δεν είναι εφικτό, σύμφωνα με τα δεδομένα που υποβλήθηκαν προς στήριξη της παρούσας αίτησης, να διατυπωθεί θετική σχέση οφέλους-κινδύνου για το εν λόγω προϊόν και ότι, υπό αυτές τις συνθήκες, η χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το προϊόν θέτει σε κίνδυνο τη δημόσια υγεία.

Λόγοι για την απόρριψη

Η CHMP έκρινε ότι τα δεδομένα που υποβλήθηκαν προς στήριξη της παρούσας αίτησης δεν καταδεικνύουν τη θεραπευτική ισοδυναμία μεταξύ του υπό δοκιμή προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς:

- η περιγραφή της ανάπτυξης του φαρμακευτικού προϊόντος κρίθηκε μη ικανοποιητική και οι σχετικές ανεπάρκειες, περιλαμβανομένης της απουσίας μελετών εισχώρησης στο δέρμα ή παρόμοιων μελετών *in vitro*, θεωρούνται κρίσιμης σημασίας,
- τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από την εταιρεία κρίθηκαν μη τεκμηριωμένα και ανεπαρκή για την αιτιολόγηση της παρέκκλισης διενέργειας κλινικής μελέτης ή άλλου επικυρωμένου μοντέλου, για την κατάδειξη της θεραπευτικής ισοδυναμίας.

Λαμβάνοντας υπόψη:

- τα αποτελέσματα των μελετών που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ,
- τις εκθέσεις αξιολόγησης του εισηγητή και του συνεισηγητή, και
- την επιστημονική συζήτηση που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής,

η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι οι πληροφορίες που υποβλήθηκαν προς στήριξη της αίτησης δεν ικανοποιούν τις απαιτήσεις του άρθρου 10 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως τροποποιήθηκε. Η επιτροπή έκρινε επίσης ότι δεν είναι εφικτό, σύμφωνα με τα δεδομένα που υποβλήθηκαν προς στήριξη της παρούσας αίτησης, να διατυπωθεί θετική σχέση οφέλους-κινδύνου για το εν λόγω προϊόν και ότι, υπό αυτές τις συνθήκες, η χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το εν λόγω προϊόν θέτει σε κίνδυνο τη δημόσια υγεία.

Ως εκ τούτου, η επιτροπή εξέδωσε γνώμη εισηγούμενη την απόρριψη της αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας στο κράτος μέλος αναφοράς, σύμφωνα με τους όρους που αναφέρονται στο παράρτημα III της γνώμης.