

État membre UE/EEE	Détenteur d'une autorisation de mise sur le marché	Candidat	Nom (inventé)	Force	Forme pharmaceutique	Mode d'administration	Contenu (concentration)
Irlande	Pinewood Laboratories Limited, Ballmacarbry, Clonmel, Co. Tipperary, Ireland		Canazole Clotrimazole Cream 1% w/w	1% w/w	Crème	Voie cutanée	100 mg/ml
Royaume-Uni		Pinewood Laboratories Limited, Ballymacarbry, Clonmel, Co. Tipperary, Ireland	Canazole Clotrimazole Cream 1% w/w	1% w/w	Crème	Voie cutanée	100 mg/ml

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs du refus présentés par l'Agence européenne des médicaments

Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques et motifs du refus présentés par l'Agence européenne des médicaments

Canazole Clotrimazole crème 1 % m/m est un agent antifongique indiqué pour le traitement d'infections fongiques superficielles de la peau et des membranes muqueuses, comme les candidoses, les dermatophytoses et les infections par des levures commensales.

Canazole Clotrimazole crème a été autorisé en Irlande le 8 décembre 2000 au titre de l'article 4, paragraphe 8, alinéa (a), point (iii) de la directive 65/65/CEE. Au moment de l'autorisation initiale, il y a eu dérogation à la nécessité de réaliser des études portant sur l'équivalence thérapeutique en raison de la qualité des données démontrant que la formulation proposée était similaire au médicament de référence quant à la formulation (à l'exception de la concentration en alcool benzylique), au pH et à la viscosité de la crème, à la taille des globules de la phase huileuse dispersée ainsi qu'à la taille des particules de substance active présentes.

La demande a été soumise dans l'État membre concerné (Royaume-Uni) dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle. Cependant, la nécessité d'une étude de l'équivalence thérapeutique ou d'un autre modèle validé pour prouver l'équivalence de la formulation a été considérée comme étant essentielle par l'État membre concerné et la saisine a été transmise au CHMP.

Le CHMP a examiné les données comparatives relatives à la qualité ainsi qu'un test d'efficacité de la conservation (*in vitro*), pour démontrer qu'une activité antifongique comparable était assurée.

Le CHMP a noté que des données incohérentes ont été fournies en ce qui concerne l'état de la substance médicamenteuse présente dans le médicament et des attributs critiques de qualité n'ont pas été abordés de façon satisfaisante. Des paramètres pharmaceutiques clés, tels que la dissolution de la substance médicamenteuse dans la phase huileuse, n'ont pas été correctement validés. Des différences de taille des gouttelettes et leur effet possible sur la pénétration dans les tissus n'ont pas été expliqués. Une étude appropriée de la perméation cutanée ou des études similaires *in vitro* auraient dû être menées pour examiner cette question en détail.

Il n'a pas été possible de discuter de la variabilité entre différents lots et à l'intérieur d'un même lot du produit à tester et du médicament de référence, car les informations sur les lots requis pour chaque produit n'ont pas été fournies. De plus, le CHMP a considéré que le test d'efficacité de la conservation n'apportait pas les détails méthodologiques qui permettraient une interprétation correcte. Des tests microbiens comparatifs *in vitro* visant à déterminer la nature antimicrobienne de la substance médicamenteuse n'ont pas été présentés.

Les données comparatives relatives à la qualité fournies et le test d'efficacité de la conservation ont donc été jugés insuffisants pour justifier une dérogation à la nécessité de démontrer l'équivalence thérapeutique à l'aide d'études cliniques ou d'un autre modèle validé et ces derniers ont donc été considérés comme étant nécessaires dans ce cas, pour prouver l'équivalence.

La totalité des données soumises n'étaye pas la conclusion que le produit est équivalent du point de vue thérapeutique. Il est par conséquent considéré que les éléments présentés à l'appui de la demande ne répondent pas aux exigences de l'article 10 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée. Le comité a par ailleurs estimé qu'il n'est pas possible, au vu des données soumises à l'appui de la présente demande, d'établir un rapport bénéfice/risque positif pour ce produit et que, dans de telles circonstances, la commercialisation du produit constitue un risque pour la santé publique.

Motifs du refus

Le CHMP a estimé que les données présentées à l'appui de la présente demande n'ont pas permis de montrer une équivalence thérapeutique entre le produit à tester et le médicament de référence:

- la description du développement pharmaceutique a été considérée comme étant non satisfaisante et les lacunes qui en résultent, notamment l'absence d'étude de la perméation cutanée ou d'études similaires *in vitro*, ont été jugées critiques;
- il a été considéré que les données fournies par la société ne sont pas assez solides ni complètes pour justifier une dérogation à la réalisation d'une étude clinique ou d'un autre modèle validé visant à démontrer l'équivalence thérapeutique.

Se fondant sur:

- les résultats des études fournies par le titulaire de l'AMM,
- les rapports d'évaluation du rapporteur et du co-rapporteur et,
- la discussion scientifique menée en son sein,

le CHMP a estimé que les éléments présentés à l'appui de la demande ne répondent pas aux exigences de l'article 10 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée. Le comité a par ailleurs estimé qu'il n'est pas possible, au vu des données soumises à l'appui de la présente demande, d'établir un rapport bénéfice/risque positif pour ce produit et que, dans de telles circonstances, la commercialisation du produit constitue un risque pour la santé publique.

Par conséquent, le comité a adopté un avis recommandant le refus de l'autorisation de mise sur le marché dans les États membres concernés et la suspension de l'autorisation de mise sur le marché dans l'État membre de référence, sous les conditions exposées dans l'annexe III de l'avis.