

Bijlage II:

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor weigering opgesteld door het Europees Geneesmiddelenbureau

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor weigering opgesteld door het Europees Geneesmiddelenbureau

Canazole clotrimazol crème 1% g/g is een antischimmelmiddel dat is geïndiceerd voor de behandeling van oppervlakkige schimmelinfecties van de huid en slijmvliezen, zoals candidiasis, dermatofytosen en infecties door commensale gisten.

Canazole clotrimazol crème werd op 8 december 2000 toegelaten in Ierland uit hoofde van artikel 4, lid 8, onder a), punt iii), van Richtlijn 65/65/EEG. Op het moment van de oorspronkelijke toelating werd ontheffing van de eis van studies naar therapeutische equivalentie verleend op grond van kwalitatief hoogwaardige gegevens die aantoonde dat de voorgestelde formulering vergelijkbaar was met het referentiegeneesmiddel wat betreft samenstelling (behalve de concentratie benzylalcohol), pH en viscositeit van de crème, druppeltjesgrootte van de gedispergeerde oliefase en grootte van het in deeltjesvorm aanwezige werkzame bestanddeel.

De aanvraag werd ingediend in de betrokken lidstaat (Verenigd Koninkrijk) via de procedure van wederzijdse erkenning. De betrokken lidstaat achtte de eis van een onderzoek naar therapeutische equivalentie of een ander gevalideerd model voor de formulering om equivalentie aan te tonen echter essentieel, en de zaak werd naar het CHMP verwezen.

Het CHMP bestudeerde de overgelegde kwalitatief hoogwaardige vergelijkende gegevens en een test (*in vitro*) van de werkzaamheid van het conserveermiddel die vergelijkbare antifungale werking zouden moeten aantonen.

Het CHMP merkte op dat er met betrekking tot de toestand van de werkzame stof in het geneesmiddel inconsistente gegevens waren verstrekt en dat essentiële kwaliteitsaspecten niet naar bevrediging waren behandeld. Belangrijke farmaceutische parameters, zoals de verdeling van werkzame stof in de oliefase waren niet naar behoren gevalideerd. Verschillen in druppeltjesgrootte en hun mogelijke effect op weefselpenetratie waren niet nader verklaard. Deze kwestie had onderzocht moeten worden in een daartoe geëigend onderzoek naar doordringing in de huid of vergelijkbare *in-vitro* studies.

Er kon geen discussie plaatsvinden over variabiliteit tussen en in batches van het testgeneesmiddel en het referentiegeneesmiddel, omdat er geen informatie over de nodige batches van elk middel was verstrekt. Daarnaast was het CHMP van oordeel dat bij de test van de werkzaamheid van het conserveermiddel de methodologische details ontbraken, die nodig waren voor een juiste interpretatie. Vergelijkende bacteriologische *in-vitro* tests om de antimicrobiële eigenschappen van het geneesmiddel te onderzoeken, werden niet verschaft.

De overgelegde kwalitatief hoogwaardige vergelijkende gegevens en de test van de werkzaamheid van het conserveermiddel werden daarom niet voldoende geacht om ontheffing te rechtvaardigen van de eis om therapeutische equivalentie aan te tonen door middel van klinische onderzoeken of een ander gevalideerd model, en deze werden in dit geval dan ook noodzakelijk geacht om equivalentie te bewijzen.

Op basis van het geheel van overgelegde gegevens kan niet geconcludeerd worden dat het geneesmiddel therapeutisch equivalent is. Het CHMP is daarom van mening dat de gegevens die ter ondersteuning van de aanvraag zijn overgelegd, niet voldoen aan artikel 10 van Richtlijn 2001/83/EG als gewijzigd. Het Comité oordeelde verder dat het niet mogelijk is om, op basis van de gegevens die ter ondersteuning van deze aanvraag zijn overgelegd, een positieve baten-risicoverhouding voor dit geneesmiddel vast te stellen en dat, onder deze omstandigheden, het in de handel brengen van het geneesmiddel een risico voor de volksgezondheid inhoudt.

Redenen voor weigering

Het CHMP oordeelde dat de gegevens die ter ondersteuning van deze aanvraag zijn overgelegd, geen therapeutische equivalentie tussen het testgeneesmiddel en het referentiegeneesmiddel aantonen:

- de beschrijving van de farmaceutische ontwikkeling werd onbevredigend geacht en de vastgestelde tekortkomingen, waaronder het ontbreken van onderzoeken naar doordringing in de huid of vergelijkbare *in-vitro* studies, werden als cruciaal aangemerkt;
- de door het bedrijf overgelegde gegevens werden onvoldoende degelijk en niet uitgebreid genoeg bevonden om te rechtvaardigen dat wordt afgezien van klinisch onderzoek, of een ander gevalideerd model, om therapeutische equivalentie aan te tonen.

Op grond van:

- de onderzoeksresultaten die door de houder van een vergunning voor het in de handel brengen zijn verschaft;
- de beoordelingsrapporten van de rapporteur en corapporteur; en
- de wetenschappelijke discussie binnen het Comité,

is het CHMP van mening dat de gegevens die ter ondersteuning van de aanvraag zijn overgelegd, niet voldoen aan artikel 10 van Richtlijn 2001/83/EG als gewijzigd. Het Comité oordeelde verder dat het niet mogelijk is om, op basis van de gegevens die ter ondersteuning van deze aanvraag zijn overgelegd, een positieve baten-risicoverhouding voor dit geneesmiddel vast te stellen en dat, onder deze omstandigheden, het in de handel brengen van het geneesmiddel een risico voor de volksgezondheid inhoudt.

Daarom bracht het Comité een advies uit, met een aanbeveling tot weigering van de vergunning voor het in de handel brengen in de betrokken lidstaten en schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen in de rapporterende lidstaat, onder de voorwaarden vermeld in bijlage III van het advies.