

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Žádost o registraci přípravku Paclitaxel Hetero, 6 mg/ml, koncentrát pro infuzní roztok, v rámci decentralizovaného postupu byla podána dne 15. května 2014.

Žádost byla předložena referenčnímu členskému státu Portugalsku a dotčeným členskými státy Německu, Nizozemsku a Spojenému království.

Decentralizovaný postup č. PT/H/1256/001/DC byl zahájen dne 4. června 2014.

210. den byly závažné otázky týkající se bioekvivalence, na které poukázalo Nizozemsko, stále nevyřešené, Portugalsko tudíž dne 2. listopadu 2017 předložilo danou záležitost podle čl. 29 odst. 1 směrnice 2001/83/ES koordinační skupině pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh). Mezitím žadatel stáhl svou žádost v Nizozemsku. Dne 29. ledna 2018 byl zahájen 60denní postup skupiny CMDh.

60. den postupu skupiny CMDh připadl na 29. března 2018, a jelikož nebylo dosaženo shody, byla záležitost předložena výboru CHMP.

Dne 29. března 2018 proto Portugalsko zahájilo postup předložení záležitosti k přezkoumání podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES. Nizozemsko vzneslo námitky ohledně skutečnosti, že údaje pro nepřímé porovnání, na nichž žadatel založil svoje tvrzení o bioekvivalenci, nebyly považovány za dostatečně podrobné ani dostatečně přesvědčivé na podporu žádosti o výjimku, což se považovalo za potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Referenční léčivý přípravek (Taxol) má složitou formu, přičemž je známo, že micelární forma ovlivňuje farmakokinetický profil paklitaxelu po intravenózním podání. V takovém případě lze výjimku neprovést studii bioekvivalence *in vivo* v zásadě možné připustit pouze tehdy, pokud jsou k dispozici odpovídající údaje získané *in vitro* na prokázání podobnosti generického léčivého přípravku a referenčního léčivého přípravku.

Přestože mohou nastat případy, kdy je nepřímé porovnání údajů přípustné na podporu žádosti o výjimku, výbor CHMP po posouzení předložené literatury dospěl k závěru, že údaje nejsou dostatečně podrobné ani přesvědčivé, aby nebylo nutné přímé porovnání provedené zároveň u zkoumaného a referenčního léčivého přípravku pomocí týchž metod, a tudíž by údaje z nepřímého porovnání měly být chápány pouze jako podpůrné.

Žadatel předložil zprávu ze studie s výsledky přímého porovnání micelárních vlastností přípravku Paclitaxel Hetero a přípravku Taxol, jakož i další publikaci obsahující údaje o volné frakci přípravku Taxol v lidské plazmě. Poskytnuté doplňující údaje však nebyly dostatečně podrobné, aby bylo možné stanovit ekvivalenci mezi přípravkem Paclitaxel Hetero a referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU. Výbor CHMP se domníval, že aby bylo možné upustit od požadavku na provedení studie bioekvivalence, je třeba stanovit, že generický léčivý přípravek a referenční léčivý přípravek se v plazmě a potažmo i *in vivo* chovají stejně. Jinak řečeno přímé porovnání volné frakce dvou léčivých přípravků je třeba pokládat za metodu, která je v souladu s dokumentem „*Reflection paper on the pharmaceutical development of intravenous medicinal products containing active substances solubilised in micellar systems*“ (Diskusní dokument o farmaceutickém vývoji intravenózních léčivých přípravků obsahujících léčivé látky rozpustné v micelárních systémech) (EMA/CHMP/QWP/799402/2011).

Výbor CHMP proto usoudil, že poměr přínosů a rizik přípravku Paclitaxel Hetero není příznivý.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil předložení záležitosti k přezkoumání podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES,
- výbor zvážil veškeré údaje předložené žadatelem v souvislosti se vznesenými námitkami týkajícími se potenciálního závažného rizika pro veřejné zdraví,
- výbor se domníval, že dostupné údaje nepostačují ke stanovení ekvivalence přípravku Paclitaxel Hetero a referenčního léčivého přípravku registrovaného v EU,

výbor proto usoudil, že poměr přínosů a rizik přípravku Paclitaxel Hetero není příznivý.

Výbor tudíž doporučuje registraci přípravku Paclitaxel Hetero v referenčním členském státě a v dotčených členských státech zamítnout.