

**Παράρτημα ΙΙ**  
**Επιστημονικά πορίσματα**

## Επιστημονικά πορίσματα

Στις 15 Μαΐου 2014, υποβλήθηκε αίτηση στο πλαίσιο της αποκεντρωμένης διαδικασίας για το Paclitaxel Hetero, 6 mg/mL, πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Η αίτηση υπεβλήθη στο κράτος μέλος αναφοράς (ΚΜΑ), την Πορτογαλία, και στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη (ΕΚΜ), τη Γερμανία, τις Κάτω Χώρες και το Ηνωμένο Βασίλειο.

Η αποκεντρωμένη διαδικασία PT/H/1256/001/DC ξεκίνησε στις 4 Ιουνίου 2014.

Την ημέρα 210 της διαδικασίας, τα μείζονα ζητήματα για τη βιοϊσοδυναμία που είχαν εγείρει οι Κάτω Χώρες παρέμεναν ανεπίλυτα. Ως εκ τούτου, στις 2 Νοεμβρίου 2017, η Πορτογαλία παρέπεμψε τη διαδικασία στη συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία για φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh) σύμφωνα με το άρθρο 29 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ. Εν τω μεταξύ, ο αιτών απέσυρε την αίτησή του στις Κάτω Χώρες. Στις 29 Ιανουαρίου 2018 κινήθηκε η διαδικασία 60 ημερών της CMDh.

Η ημέρα 60 της διαδικασίας CMDh ήταν η 29η Μαρτίου 2018 και καθώς δεν κατέστη εφικτή η επίτευξη συμφωνίας, η διαδικασία παραπέμφθηκε στην CHMP.

Κατά συνέπεια, στις 29 Μαρτίου 2018, η Πορτογαλία κίνησε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ. Οι Κάτω Χώρες προέβαλαν αντιρρήσεις για το ότι τα έμμεσα δεδομένα σύγκρισης, στα οποία στήριξε ο αιτών την αίτησή του για ισοδυναμία, δεν θεωρούνται ούτε αξιόπιστα ούτε αρκετά πειστικά ώστε να δικαιολογείται η παρέκκλιση από την υποβολή μελέτης βιοϊσοδυναμίας, και το γεγονός αυτό θεωρείται ότι εγκυμονεί πιθανό σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία.

## Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης από την CHMP

Το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς (Taxol) διατίθεται ως σύνθετο σκεύασμα, του οποίου η μικυλλιακή μορφή είναι γνωστό ότι επηρεάζει τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της πακλιταξέλης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Στην περίπτωση αυτή, κατ' αρχήν, παρέκκλιση από την υποβολή μελέτης βιοϊσοδυναμίας *in vivo* είναι δυνατή μόνο όταν υπάρχουν επαρκή δεδομένα *in vitro* για την κατάδειξη της ομοιότητας μεταξύ του γενόσημου φαρμάκου και του φαρμάκου αναφοράς.

Μολονότι μπορεί να υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες η έμμεση σύγκριση ενδέχεται να γίνει αποδεκτή για την υποστήριξη παρέκκλισης από τη μελέτη βιοϊσοδυναμίας, η CHMP, αφού αξιολόγησε τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα δεδομένα δεν είναι επαρκώς αξιόπιστα ή πειστικά για να αντικαταστήσουν την αναγκαιότητα της συγκριτικής αντιπαραβολής με τη χρήση πανομοιότυπων μεθόδων και με την ταυτόχρονη σύγκριση του προϊόντος δοκιμής και του προϊόντος αναφοράς. Ως εκ τούτου, τα εν λόγω δεδομένα θα πρέπει να θεωρούνται μόνο υποστηρικτικά.

Ο αιτών υπέβαλε έκθεση μελέτης με τα αποτελέσματα της άμεσης σύγκρισης των χαρακτηριστικών των μικυλλίων του Paclitaxel Hetero και του Taxol, καθώς και μια άλλη δημοσίευση που περιέχει στοιχεία για το ελεύθερο κλάσμα του φαρμάκου Taxol στο ανθρώπινο πλάσμα. Ωστόσο, τα πρόσθετα στοιχεία που υποβλήθηκαν δεν ήταν αρκετά αξιόπιστα ώστε να αποδειχθεί η ισοδυναμία μεταξύ του Paclitaxel Hetero και του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ. Η CHMP έκρινε ότι είναι απαραίτητο, προκειμένου να αρθεί η απαίτηση υποβολής μελέτης βιοϊσοδυναμίας, να καταδειχθεί ότι το γένοσημο φαρμακευτικό προϊόν και το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς έχουν την ίδια συμπεριφορά στο πλάσμα και, τελικά, στον οργανισμό (*in vivo*), δηλαδή η άμεση σύγκριση του ελεύθερου κλάσματος των δύο φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να διενεργείται σύμφωνα με το έγγραφο *Reflection paper on the pharmaceutical development of intravenous medicinal products containing active substances solubilised in micellar systems* (Έγγραφο προβληματισμού για τη φαρμακευτική ανάπτυξη ενδοφλέβιων

φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικές ουσίες διαλυτοποιημένες σε μικυλλιακά σκευάσματα) (EMA/CHMP/QWP/799402/2011).

Η CHMP έκρινε, ως εκ τούτου, ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για το Paclitaxel Hetero δεν είναι θετική.

### **Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την CHMP**

Εκτιμώντας ότι

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή που κινήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.
- Η επιτροπή εξέτασε το σύνολο των στοιχείων που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα σε σχέση με τις αντιρρήσεις που διατυπώθηκαν ως προς τον σοβαρό δυνητικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία.
- Η επιτροπή έκρινε ότι τα διαθέσιμα στοιχεία ήταν ανεπαρκή για τη διαπίστωση της ισοδυναμίας μεταξύ του Paclitaxel Hetero και του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή θεωρεί ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Paclitaxel Hetero δεν είναι θετική.

Ως εκ τούτου, η επιτροπή συνιστά την απόρριψη της άδειας κυκλοφορίας του Paclitaxel Hetero στο κράτος μέλος αναφοράς και στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη.