

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Zahtjev je podnesen 15. svibnja 2014. u okviru decentraliziranog postupka za lijek Paclitaxel Hetero, 6 mg/ml, koncentrat za otopinu za infuziju.

Zahtjev je dostavljen referentnoj državi članici: Portugalu te predmetnim državama članicama: Njemačkoj, Nizozemskoj i Ujedinjenoj Kraljevini.

Decentralizirani postupak PT/H/1256/001/DC započeo je 4. lipnja 2014.

210. dana ključna pitanja o bioekvivalenciji koja je postavila Nizozemska i dalje su neriješena. Stoga je Portugal postupak uputio Koordinacijskoj grupi za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh), u skladu s člankom 29., stavkom 1. Direktive 2001/83/EZ, dana 2. studenoga 2017. Podnositelj zahtjeva u međuvremenu je povukao zahtjev u Nizozemskoj. CMDh-ov postupak od 60 dana započeo je 29. siječnja 2018.

60. dan CMDh-ova postupka bio je 29. ožujka 2018., a budući da nije postignut dogovor, postupak je upućen Odboru za lijekove za humanu uporabu (CHMP).

Portugal je stoga 29. ožujka 2018. pokrenuo postupak upućivanja u skladu s člankom 29. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ. Nizozemska je iznijela prigovore u vezi s činjenicom da se podatci o neizravnoj usporedbi na kojima je podnositelj zahtjeva temeljio svoje tvrdnje ne smatraju pouzdanima ni dovoljno uvjerljivima da bi išli u prilog izuzeću od ispitivanja bioekvivalencije, što je smatrano potencijalnim ozbiljnim rizikom za javno zdravlje.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene CHMP-a

Referentni lijek (Taxol) ima složenu formulaciju za koju je poznato da micelarna formulacija utječe na farmakokinetički profil paklitaksela nakon intravenske primjene. U tom je slučaju, u načelu, izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije *in vivo* moguće samo ako postoje odgovarajući *in vitro* podatci kojima se dokazuje sličnost između generičkog i referentnog lijeka.

Premda mogu postojati slučajevi u kojima neizravna usporedba može biti prihvatljiva za podupiranje izuzeća od ispitivanja bioekvivalencije, CHMP je nakon procjene dostavljene literature zaključio da podatci nisu dovoljno pouzdani ni uvjerljivi da bi se njima nadomjestila potreba za izravnom usporedbom identičnim metodama koja se provodi istovremeno za ispitivani i referentni lijek, te se stoga podatci trebaju uzeti samo kao dodatni.

Podnositelj zahtjeva predao je izvješće o ispitivanju s rezultatima izravne usporedbe svojstava micela u lijekovima Paclitaxel Hetero i Taxol i dodatnu publikaciju s podacima o slobodnim frakcijama za lijek Taxol u ljudskoj plazmi. Međutim, dodatni dostavljeni podatci nisu bili dovoljno pouzdani za uspostavljanje ekvivalencije između lijeka Paclitaxel Hetero i referentnog lijeka odobrenog u EU-u. CHMP je smatrao da je za zahtjev za izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije ključno utvrditi da se generički i referentni lijek jednako ponašaju u plazmi i slijedom toga, *in vivo*, tj. treba razmotriti izravnu usporedbu slobodnih frakcija dvaju lijekova treba razmotriti u skladu s dokumentom „*Reflection paper on the pharmaceutical development of intravenous medicinal products containing active substances solubilised in micellar systems*“ (EMA/CHMP/QWP/799402/2011)

CHMP je slijedom toga smatrao da omjer koristi i rizika lijeka Paclitaxel Hetero nije povoljan.

Razlozi za mišljenje CHMP-a

Budući da:

- Odbor je razmotrio postupak upućivanja u skladu s člankom 29. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ;
- Odbor je razmotrio cjelokupne podatke koje je podnositelj zahtjeva dostavio u vezi s iznesenim primjedbama o potencijalnom ozbiljnom riziku za javno zdravlje;
- Odbor je smatrao da dostupni podatci nisu dovoljni da se utvrdi ekvivalencija između lijeka Paclitaxel Hetero i referentnog lijeka odobrenog u EU-u.

Slijedom toga Odbor smatra da omjer koristi i rizika lijeka Paclitaxel Hetero nije povoljan.

Stoga Odbor preporučuje odbijanje odobrenja za stavljanje lijeka Paclitaxel Hetero u promet u referentnoj državi članici i predmetnim državama članicama.