

Allegato II

Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Il 15 maggio 2014, nell'ambito della procedura decentrata, è stata presentata una domanda per Paclitaxel Hetero, 6 mg/mL, concentrato per soluzione per infusione.

La domanda è stata indirizzata allo Stato membro di riferimento (RMS), il Portogallo, e agli Stati membri interessati (CMS), ossia Germania, Paesi Bassi e Regno Unito.

La procedura decentrata PT/H/1256/001/DC è iniziata il 4 giugno 2014.

Trascorsi 210 giorni, questioni importanti riguardanti la bioequivalenza sollevate dai Paesi Bassi sono rimaste irrisolte; di conseguenza il 2 novembre 2017 il Portogallo ha rinviato la procedura al gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate – medicinali per uso umano (CMDh), ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE. Nel frattempo il richiedente ha ritirato la domanda nei Paesi Bassi. La procedura di 60 giorni del CMDh è stata avviata il 29 gennaio 2018.

Tale procedura si è conclusa il 29 marzo 2018 senza il raggiungimento di un accordo, per cui la procedura è stata rinviata al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP).

In tale data il Portogallo ha pertanto attivato il rinvio ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE. I Paesi Bassi hanno espresso perplessità che i dati ottenuti da un confronto indiretto, sui quali il richiedente ha basato la propria dichiarazione di equivalenza, non fossero considerati validi né sufficientemente convincenti per perorare un'esenzione dagli studi di bioequivalenza, il che comporta un potenziale grave rischio per la sanità pubblica.

Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP

Il medicinale di riferimento (Taxol) presenta una formulazione complessa per la quale è noto che la formulazione micellare influisce sul profilo farmacocinetico di paclitaxel, dopo somministrazione per via endovenosa. In tal caso, in linea di principio, un'esenzione dallo studio di bioequivalenza *in vivo* è possibile solo quando esistono dati *in vitro* atti a dimostrare la somiglianza tra un medicinale generico e uno di riferimento.

Anche se non si esclude che un confronto indiretto possa talvolta essere ricevibile per perorare un'esenzione dagli studi di bioequivalenza, dopo aver esaminato la letteratura presentata il CHMP è giunto alla conclusione che i dati non erano sufficientemente solidi, né convincenti, per escludere la necessità di un confronto testa a testa mediante metodi identici ed eseguito contemporaneamente tra il medicinale di prova e quello di riferimento, motivo per cui i dati erano da considerarsi solo giustificativi.

Il richiedente ha trasmesso una relazione dello studio contenente i risultati del confronto diretto delle caratteristiche micellari di Paclitaxel Hetero e di Taxol e un'altra pubblicazione recante i dati sulla frazione libera di farmaco di Taxol nel plasma umano. Tuttavia, i dati supplementari inviati non erano sufficientemente solidi per stabilire l'equivalenza tra Paclitaxel Hetero e il medicinale di riferimento dell'UE. Il CHMP ha ritenuto essenziale, ai fini dell'esenzione dall'obbligo dello studio di bioequivalenza, stabilire che il medicinale generico e il medicinale di riferimento abbiano lo stesso comportamento nel plasma e, in ultima analisi, *in vivo*; in altre parole un confronto diretto della frazione libera tra i due medicinali deve essere considerato conforme con il "*Reflection paper on the pharmaceutical development of intravenous medicinal products containing active substances solubilised in micellar systems*" (EMA/CHMP/QWP/799402/2011), un documento di riflessione sullo sviluppo farmaceutico dei medicinali endovenosi contenenti principi attivi solubilizzati nei sistemi micellari.

Di conseguenza, il CHMP ha considerato non favorevole il rapporto rischio-beneficio di Paclitaxel Hetero.

Motivi del parere del CHMP

Considerando quanto segue:

- il comitato ha preso in esame il rinvio ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE;
- il comitato ha esaminato la totalità dei dati presentati dal richiedente in relazione alle perplessità espresse circa il potenziale grave rischio per la sanità pubblica;
- il comitato ha considerato che i dati disponibili non fossero sufficienti per stabilire l'equivalenza tra Paclitaxel Hetero e il medicinale di riferimento dell'UE.

Di conseguenza, il comitato ritiene che il rapporto rischio-beneficio di Paclitaxel Hetero non sia favorevole.

Il comitato raccomanda pertanto il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Paclitaxel Hetero nello Stato membro di riferimento e in quelli interessati.