

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

W dniu 15 maja 2014 r. złożono wniosek w ramach procedury zdecentralizowanej dla produktu Paclitaxel Hetero, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Wniosek złożono w referencyjnym państwie członkowskim (RMS): Portugalii i w następujących zainteresowanych państwach członkowskich (CMS): Niemczech, Holandii i Zjednoczonym Królestwie.

W dniu 4 czerwca 2014 r. rozpoczęto procedurę zdecentralizowaną PT/H/1256/001/DC.

W dniu 210. zasadnicze kwestie dotyczące biorównoważności, podniesione przez Holandię, pozostały nierozstrzygnięte – w związku z tym w dniu 2 listopada 2017 r. Portugalia przekazała procedurę do Grupy Koordynacyjnej ds. Procedur Wzajemnego Uznania i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh) na podstawie art. 29 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE. W międzyczasie wnioskodawca wycofał wniosek w Holandii. Sześćdziesięciodniową procedurę CMDh wszczęto w dniu 29 stycznia 2018 r.

29 marca 2018 r. był 60. dniem procedury CMDh i ze względu na brak porozumienia procedurę przekazano do CHMP.

W dniu 29 marca 2018 r. Portugalia wszczęła więc procedurę arbitrażową na podstawie art. 29 ust.4 dyrektywy 2001/83/WE. Holandia zgłosiła zastrzeżenia wobec faktu, że pośrednie dane porównawcze, na których wnioskodawca oparł swój wniosek o równoważność, nie zostały uznane za wystarczająco solidne ani przekonujące, aby poprzeć zwolnienie z badania biorównoważności, co uznano za potencjalnie niebezpieczne zagrożenie dla zdrowia publicznego.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP

Referencyjny produkt leczniczy (Taxol) posiada skomplikowaną formułę, znaną z tego, że formuła micelarna wpływa na profil farmakokinetyczny paklitakselu po podaniu dożylnym. W takim przypadku zwolnienie z badania biorównoważności *in vivo* jest w zasadzie jedynie możliwe w przypadku, gdy istnieją wystarczające dane *in vitro*, aby wykazać podobieństwo między generycznym a referencyjnym produktem medycznym.

Pomimo możliwych sytuacji, gdzie pośrednie porównanie może być dopuszczalne w celu wsparcia zwolnienia z badania biorównoważności, to biorąc pod uwagę dostępną literaturę, CHMP uznał, że dane nie były wystarczająco solidne ani przekonujące, by zastąpić potrzebę bezpośredniego porównania z użyciem identycznych metod i wykonanych równocześnie dla badanego produktu i produktu referencyjnego, tak więc należy je jedynie traktować jako mające charakter wspierający.

Wnioskodawca przedłożył sprawozdanie z badania zawierające wyniki bezpośredniego porównania cech micelarnych leków Paclitaxel Hetero i Taxol oraz inną publikację zawierającą dane dotyczące odcinka w plazmie ludzkiej pozbawionego śladów leku Taxol. Przedstawione dane nie były wystarczająco solidne, aby ustanowić równoważność między produktem Paclitaxel Hetero a unijnym referencyjnym produktem leczniczym. CHMP uznał, że w celu zwolnienia z obowiązku badania biorównoważności koniecznym warunkiem jest ustalenie, że generyczny produkt leczniczy i referencyjny produkt leczniczy wykazują takie samo zachowanie w plazmie, a także *in vivo*, tj. bezpośrednio porównanie wolnego odcinka między dwoma produktami medycznymi powinno być ocenione zgodnie z „*Reflection paper on the pharmaceutical development of intravenous medicinal products containing active substances solubilised in micellar systems*” (dokument analityczny ws. rozwoju farmaceutycznego produktów leczniczych stosowanych dożylnie zawierających substancje czynne rozpuszczone w układach micelarnych). (EMA/CHMP/QWP/799402/2011)

CHMP uznał, że w konsekwencji stosunek korzyści do ryzyka dla leku Paclitaxel Hetero nie jest korzystny.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Zważywszy, że

- Komitet rozpatrzył wniosek o wydanie opinii zgodnie z art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE;
- Komitet rozważył całość danych przedstawionych przez wnioskodawcę w związku z zastrzeżeniami podniesionymi jako potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego;
- Komitet uznał, że dostępne dane były niewystarczające, aby ustanowić równowagę między lekiem Paclitaxel Hetero a unijnym referencyjnym produktem leczniczym..

W związku z tym Komitet uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka dla leku Paclitaxel Hetero nie jest korzystny.

Komitet zaleca w związku z tym odmowę udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla leku Paclitaxel Hetero w referencyjnym państwie członkowskim i zainteresowanych państwach członkowskich.