

**Priloga II**  
**Znanstveni zaključki**

## Znanstveni zaključki

Dne 15. maja 2014 je bila v okviru decentraliziranega postopka predložena vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom Paclitaxel Hetero, 6 mg/ml, koncentrat za raztopino za infundiranje.

Vloga je bila predložena v referenčni državi članici: na Portugalskem in v zadevnih državah članicah: Nemčiji, na Nizozemskem in v Združenem kraljestvu.

Decentralizirani postopek PT/H/1256/001/DC se je začel 4. junija 2014.

Na 210. dan postopka so bistveni zadržki v zvezi z bioekvivalenco, ki jih je izpostavila Nizozemska, ostali nerazrešeni, zato je Portugalska 2. novembra 2017 zadevo napotila na skupino za usklajevanje za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila v humani medicini (CMDh) v skladu s členom 29(1) Direktive 2001/83/ES. V tem času je predlagatelj umaknil svojo vlogo na Nizozemskem. 60-dnevni rok za izvedbo postopka skupine CMDh je začel teči 29. januarja 2018.

60. dan postopka CMDh je nastopil 29. marca 2018 in ker ni bilo doseženo soglasje, je bila zadeva napotena na odbor CHMP.

Tako je Portugalska 29. marca 2018 sprožila napotitev v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES. Nizozemska je izrazila zadržek zaradi tega, ker posredna primerjava podatkov, na kateri je predlagatelj zasnoval svojo zahtevo za priznanje bioekvivalence, ni dovolj trdna in prepričljiva, da bi lahko ustrezno podprla opustitev izvedbe študij bioekvivalence, kar pomeni morebitno resno tveganje za javno zdravje.

## Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora CHMP

Referenčno zdravilo (Taxol) ima kompleksno formulacijo, v zvezi s katero je znano, da micelarna formulacija vpliva na farmakokinetični profil paklitaksela po intravenski uporabi. V takšnem primeru je opustitev izvedbe študij bioekvivalence *in vivo* načeloma možna le, če so na voljo ustrezni podatki *in vitro*, ki izkazujejo podobnost med generičnim in referenčnim zdravilom.

Medtem ko obstajajo določeni primeri, kadar se lahko posredna primerjava uporabi v podporo opustitvi izvedbe študij bioekvivalence, je odbor CHMP na podlagi proučitve predložene literature zaključil, da vsebovani podatki niso niti dovolj trdni niti dovolj prepričljivi, da bi lahko nadomestili potrebo po neposredni primerjavi ob uporabi identičnih metod, izvedenih sočasno za testno in referenčno zdravilo, zato jih je treba razumeti le kot podporne podatke.

Predlagatelj je predložil poročilo o študiji z rezultati neposredne primerjave značilnosti micelov v zdravilu Paclitaxel Hetero in zdravilu Taxol ter druge publikacije s podatki o prosti frakciji zdravila Taxol v človeški plazmi. Toda dodatni predloženi podatki niso bili dovolj trdni, da bi lahko potrdili ekvivalentnost med zdravilom Paclitaxel Hetero in referenčnim zdravilom EU. Odbor CHMP je menil, da je za opustitev izvedbe študij bioekvivalence treba ugotoviti, ali se generično in referenčno zdravilo obnašata enako v plazmi in nazadnje tudi *in vivo*, tj. neposredno primerjati prosto frakcijo obeh zdravil v skladu z "Razpravo o farmacevtskem razvoju zdravil za intravensko uporabo, ki vsebujejo učinkovino, topno v micelarnih sistemih" (EMA/CHMP/QWP/799402/2011)

Zato je odbor CHMP menil, da razmerje med koristmi in tveganji zdravila Paclitaxel Hetero ni ugodno.

### **Podlaga za mnenje odbora CHMP**

Ob upoštevanju naslednjega –

- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES;
- odbor je proučil podatke, ki jih je predložil predlagatelj v odziv na zadržke glede morebitnih resnih tveganj za javno zdravje;
- odbor je menil, da razpoložljivi podatki niso bili zadostni za potrditev ekvivalentnosti med zdravilom Paclitaxel Hetero in referenčnim zdravilom EU;

je odbor presodil, da razmerje med koristmi in tveganji zdravila Paclitaxel Hetero ni ugodno.

Odbor tako priporoča zavrnitev vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom Paclitaxel Hetero v referenčni državi članici in zadevnih državah članicah.