

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Une demande a été soumise au titre de la procédure décentralisée pour Paclitaxel Hetero, 6 mg/mL, solution à diluer pour perfusion, le 15 mai 2014.

La demande a été soumise à l'État membre de référence (EMR): le Portugal, ainsi qu'aux États membres concernés (EMC) suivants: l'Allemagne, les Pays-Bas et le Royaume-Uni.

La procédure décentralisée PT/H/1256/001/DC a débuté le 4 juin 2014.

Au jour 210, des questions majeures en matière de bioéquivalence soulevées par les Pays-Bas demeuraient non résolues; c'est pourquoi le Portugal a renvoyé la procédure au groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain (CMDh), au titre de l'article 29, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE, le 2 novembre 2017. Dans l'intervalle, le demandeur a retiré la demande aux Pays-Bas. La procédure de 60 jours du CMDh a été lancée le 29 janvier 2018.

Le jour 60 de la procédure du CMDh était le 29 mars 2018 et, étant donné qu'aucun accord ne pouvait être dégagé, la procédure a été renvoyée au CHMP.

Par conséquent, le 29 mars 2018, le Portugal a lancé une procédure de saisine au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE. Les Pays-Bas ont formulé des objections quant au fait que les données issues d'une comparaison indirecte sur lesquelles le demandeur fondait sa revendication d'équivalence n'étaient pas considérées comme fiables et n'étaient pas suffisamment convaincantes pour appuyer une dispense de bioéquivalence, ce qui était considéré comme un risque potentiel grave pour la santé publique.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP

Le médicament de référence (Taxol) possède une formulation complexe, dont on sait que la formulation micellaire affecte le profil pharmacocinétique du paclitaxel après administration par voie intraveineuse. En pareil cas, une dispense d'étude de bioéquivalence in vivo n'est en principe possible que s'il existe des données in vitro adéquates permettant de démontrer une similitude entre le médicament générique et le médicament de référence.

Si, dans certains cas, une comparaison indirecte peut être acceptable pour appuyer une dispense de bioéquivalence, le CHMP a conclu, après évaluation de la littérature fournie, que les données n'étaient pas suffisamment fiables ni convaincantes pour compenser le besoin d'une comparaison directe effectuée au moyen de méthodes identiques et simultanément pour le produit de test et pour le produit de référence, et que, dès lors, elles ne devraient être considérées que comme des données de soutien.

Le demandeur a soumis un rapport d'étude présentant les résultats de la comparaison directe des caractéristiques des micelles de Paclitaxel Hetero et de Taxol ainsi qu'une autre publication contenant des données sur la fraction libre du médicament Taxol dans le plasma humain. Cependant, les données supplémentaires fournies n'étaient pas suffisamment fiables pour établir une équivalence entre Paclitaxel Hetero et le médicament de référence de l'UE. Le CHMP a estimé que, pour dispenser de l'obligation d'effectuer une étude de bioéquivalence, il était essentiel d'établir que le médicament générique et le médicament de référence se comportaient d'une façon identique dans le plasma et, en fin de compte, in vivo. Autrement dit, une comparaison directe de la fraction libre entre les deux médicaments devrait être considérée comme conforme au «*Reflection paper on the pharmaceutical development of intravenous medicinal products containing active substances solubilised in micellar systems*» (Document de réflexion sur le développement pharmaceutique des médicaments

intraveineux contenant des substances actives dissoutes dans des systèmes micellaires)
(EMA/CHMP/QWP/799402/2011).

En conséquence, le comité a estimé que le rapport bénéfice-risque de Paclitaxel Hetero n'était pas favorable.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- Le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE.
- Le comité a examiné la totalité des données soumises par le demandeur en rapport avec les objections soulevées quant à un risque potentiel grave pour la santé publique.
- Le comité a estimé que les données disponibles étaient insuffisantes pour établir une équivalence entre Paclitaxel Hetero et le médicament de référence de l'UE.

En conséquence, le comité estime que le rapport bénéfice-risque de Paclitaxel Hetero n'est pas favorable.

Par conséquent, le comité recommande le refus de l'autorisation de mise sur le marché de Paclitaxel Hetero dans l'État membre de référence et les États membres concernés.