

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Am 15. Mai 2014 wurde im Rahmen des dezentralisierten Verfahrens für Paclitaxel Hetero, 6 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, ein Antrag eingereicht.

Der Antrag wurde im Referenzmitgliedstaat Portugal und in den betroffenen Mitgliedstaaten Deutschland, Niederlande und Vereinigtes Königreich eingereicht.

Das dezentralisierte Verfahren PT/H/1256/001/DC wurde am 4. Juni 2014 eingeleitet.

An Tag 210 waren die von den Niederlanden erhobenen wesentlichen Bedenken hinsichtlich der Bioäquivalenz nach wie vor nicht ausgeräumt. Daher wurde das Verfahren gemäß Artikel 29 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG von Portugal am 2. November 2017 an die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) verwiesen. In der Zwischenzeit zog der Antragsteller den Antrag in den Niederlanden zurück. Das 60-Tage-Verfahren der CMDh wurde am 29. Januar 2018 eingeleitet.

Tag 60 des CMDh-Verfahrens war der 29. März 2018, und da zu diesem Zeitpunkt keine Einigung erzielt werden konnte, wurde das Verfahren an den CHMP verwiesen.

Am 29. März 2018 leitete Portugal daher eine Befassung gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG ein. Die von den Niederlanden erhobenen Einwände bezogen sich darauf, dass die indirekten Vergleichsdaten, auf denen der Antragsteller seine Angaben zur Äquivalenz stützte, als nicht belastbar angesehen wurden bzw. nicht überzeugend genug waren, um einen Biowaiver zu unterstützen. Dies wurde als ein potenziell schwerwiegendes Risiko für die öffentliche Gesundheit betrachtet.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP

Das Referenzarzneimittel (Taxol) hat eine komplexe Formulierung. Es ist bekannt, dass seine mizellare Formulierung das pharmakokinetische Profil von Paclitaxel nach intravenöser Verabreichung beeinträchtigt. In einem solchen Fall ist ein Biowaiver bezüglich einer *In-vivo*-Bioäquivalenzstudie prinzipiell nur dann möglich, wenn angemessene *In-vitro*-Daten für den Nachweis der Ähnlichkeit zwischen dem Generikum und dem Referenzarzneimittel vorliegen.

Obwohl es Fälle geben kann, in denen ein indirekter Vergleich zur Stützung eines Biowaivers möglicherweise akzeptabel ist, kam der CHMP nach Auswertung der vorgelegten Literatur zu dem Schluss, dass die Daten nicht belastbar und überzeugend genug waren, um den erforderlichen direkten Vergleich, bei dem identische Methoden angewendet werden und der beim Test- und Referenzprodukt zur selben Zeit durchgeführt wird, zu ersetzen. Daher sollten diese Daten lediglich als unterstützend angesehen werden.

Der Antragsteller legte einen Studienbericht mit Ergebnissen des direkten Vergleichs der mizellaren Eigenschaften von Paclitaxel Hetero und Taxol sowie eine weitere Veröffentlichung mit Daten über die ungebundene Arzneimittelfraktion von Taxol in menschlichem Plasma vor. Die zusätzlichen Daten waren jedoch nicht belastbar genug, um eine Äquivalenz zwischen Paclitaxel Hetero und dem EU-Referenzarzneimittel festzustellen. Der CHMP war der Auffassung, dass die entscheidende Voraussetzung für den Verzicht auf die Anforderung einer Bioäquivalenzstudie darin besteht, nachzuweisen, dass das Generikum und das Referenzarzneimittel dasselbe Verhalten im Plasma und schließlich *in vivo* aufweisen, d. h., dass ein direkter Vergleich der ungebundenen Fraktion zwischen den beiden Arzneimitteln gemäß dem Dokument „*Reflection paper on the pharmaceutical development of intravenous medicinal products containing active substances solubilised in micellar systems*“ (Überlegungen zur pharmazeutischen Entwicklung intravenös zu verabreichender Arzneimittel mit in

mitzellaren Systemen aufgelösten Wirkstoffen) (EMA/CHMP/QWP/799402/2011) berücksichtigt werden sollte.

Der CHMP ist daher der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Paclitaxel Hetero ungünstig ist.

Begründung für das Gutachten des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der Ausschuss betrachtete die Gesamtheit der vom Antragsteller vorgelegten Daten in Bezug auf die erhobenen Einwände als potenzielles Risiko für die öffentliche Gesundheit.
- Der Ausschuss war der Auffassung, dass die verfügbaren Daten nicht ausreichten, um eine Äquivalenz zwischen Paclitaxel Hetero und dem EU-Referenzarzneimittel festzustellen.

Der Ausschuss ist daher der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Paclitaxel Hetero ungünstig ist.

Deshalb empfiehlt der Ausschuss die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Paclitaxel Hetero im Referenzmitgliedstaat und in den betroffenen Mitgliedstaaten.