

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

In het kader van de gedecentraliseerde procedure is op 15 mei 2014 een aanvraag ingediend voor Paclitaxel Hetero, 6 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie.

De aanvraag werd ingediend bij de referentielidstaat: Portugal en de betrokken lidstaten: Duitsland, Nederland en het Verenigd Koninkrijk.

De gedecentraliseerde procedure (PT/H/1256/001/DC) ging van start op 4 juni 2014.

Op dag 210 waren de door Nederland aan de orde gestelde belangrijke kwesties omtrent de bio-equivalentie onopgelost gebleven. Daarom werd de procedure op 2 november 2017 door Portugal krachtens artikel 29, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG verwezen naar de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures - Geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CMD(h)). Inmiddels heeft de aanvrager de aanvraag in Nederland ingetrokken. De 60 dagen durende procedure van de CMD(h) werd op 29 januari 2018 gestart.

Dag 60 van de CMD(h)-procedure was op 29 maart 2018 en aangezien er geen overeenstemming kon worden bereikt, werd de procedure verwezen naar het CHMP.

Daarom heeft Portugal op 29 maart 2018 een verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG in gang gezet. Nederland heeft bezwaren aangevoerd tegen het feit dat de indirecte vergelijkingsgegevens waarop de aanvrager zijn bewering inzake de bio-equivalentie baseerde, niet solide werden geacht en evenmin overtuigend genoeg waren om een biowaiver te rechtvaardigen, en dit werd beschouwd als een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP

Het referentiegeneesmiddel (Taxol) heeft een complexe formulering waarvan bekend is dat de micellaire formulering het farmacokinetische profiel van paclitaxel na intraveneuze toediening beïnvloedt. In dergelijk geval is een biowaiver van bio-equivalentieonderzoek *in vivo* in principe alleen mogelijk als er adequate *in-vitro*gegevens voorhanden zijn om de gelijkwaardigheid van het generieke middel en het referentiegeneesmiddel aan te tonen.

Hoewel er zich gevallen kunnen voordoen waarin een indirecte vergelijking volstaat om een biowaiver te rechtvaardigen, heeft het CHMP na beoordeling van de verstrekte literatuur geconcludeerd dat de gegevens niet robuust noch overtuigend genoeg waren om de plaats in te nemen van een rechtstreekse vergelijking die plaatsvindt met identieke methoden en waarbij test- en referentiegeneesmiddel op hetzelfde ogenblik worden vergeleken, en dat deze gegevens daarom alleen als ondersteunend moeten worden beschouwd.

De aanvrager heeft een onderzoeksrapport ingediend met de resultaten van de directe vergelijking van de kenmerken van de micellen van Paclitaxel Hetero met die van Taxol, en een andere publicatie met gegevens over de vrije fractie van Taxol in menselijk plasma. De aanvullende gegevens waren echter niet robuust genoeg om te kunnen vaststellen dat Paclitaxel Hetero gelijkwaardig is aan het EU-referentiegeneesmiddel. Het CHMP was van mening dat, om af te zien van de eis van de bio-equivalentiestudie, het essentieel is dat wordt vastgesteld dat het generieke geneesmiddel en het referentiegeneesmiddel hetzelfde gedrag in plasma en uiteindelijk ook *in vivo* vertonen, wat wil zeggen dat een directe vergelijking van de vrije fractie tussen de twee geneesmiddelen moet worden overwogen in overeenstemming met de discussienota "*Reflection paper on the pharmaceutical development of intravenous medicinal products containing active substances solubilised in micellar systems*" (EMA/CHMP/QWP/799402/2011).

Het CHMP was bijgevolg van mening dat de baten-risicoverhouding van Paclitaxel Hetero niet gunstig is.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- Het Comité heeft de verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG in aanmerking genomen.
- Het Comité beschouwde alle gegevens die de aanvrager in verband met de aangevoerde bezwaren heeft ingediend als mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid.
- Het Comité was van mening dat de beschikbare gegevens onvoldoende waren om te kunnen vaststellen dat Paclitaxel Hetero en het EU-referentiegeneesmiddel gelijkwaardig zijn.

Het Comité is daarom van mening dat de baten-risicoverhouding van Paclitaxel Hetero niet gunstig is.

Het Comité adviseert daarom om de vergunning voor het in de handel brengen van Paclitaxel Hetero in de referentielidstaat en de betrokken lidstaten te weigeren.