

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

En ansökan lämnades in enligt det decentraliserade förfarandet för Paclitaxel Hetero, 6 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning den 15 maj 2014.

Ansökan lämnades in till referensmedlemsstaten: Portugal och de berörda medlemsstaterna: Tyskland, Nederländerna och Förenade kungariket.

Det decentraliserade förfarandet PT/H/1256/001/DC inleddes den 4 juni 2014.

På dag 210 uttryckte Nederländerna större farhågor om bioekvivalens som förblev olösta. Därför hänsköt Portugal den 2 november 2017 förfarandet till samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande - humanläkemedel (CMD(h)), enligt artikel 29, stycke 1 i direktiv 2001/83/EG. Under tiden drog sökanden tillbaka ansökan i Nederländerna. CMD(h):s 60 dagar långa förfarande inleddes den 29 januari 2018.

Dag 60 i CMD(h):s förfarande var den 29 mars 2018 och eftersom ingen överenskommelse kunde nås hänsköts förfarandet till CHMP.

Den 29 mars 2018 inledde därför Portugal ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG. Nederländerna gjorde invändningar mot att de uppgifter om indirekt jämförelse som sökanden grundade sin begäran om likvärdighet på inte ansågs vara tillräckligt tillförlitliga och inte heller var tillräckligt övertygande för att stödja ett undantag från kravet att visa bioekvivalens (biowaiver) och detta ansågs utgöra en potentiell allvarlig risk för folkhälsan.

Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

Referensläkemedlet (Taxol) har en komplex sammansättning där det är känt att micellsammansättningen påverkar den farmakokinetiska profilen hos paclitaxel efter intravenös administrering. I sådana fall är i princip en biowaiver för *in vivo*-bioekvivalensstudier endast möjlig om det finns adekvata *in vitro*-data för att påvisa likhet mellan generiska läkemedel och referensläkemedel.

Även om det kan finnas tillfällen då en indirekt jämförelse kan vara godtagbar för att stödja en biowaiver fann CHMP, efter att ha bedömt den tillhandahållna litteraturen, att uppgifterna inte var tillräckligt tillförlitliga eller övertygande nog för att ersätta behovet av en direktjämförelse med användning av identiska metoder och utförda samtidigt för test- och referensprodukten, och bör därför endast uppfattas som stödjande.

Sökanden lämnade in en studierapport med resultaten av en direkt jämförelse av micellers egenskaper hos Paclitaxel Hetero och Taxol, och en annan publikation med uppgifter om Taxols fria läkemedelsfraktion i human plasma. De kompletterande uppgifter som lämnades var dock inte tillräckligt tillförlitliga för att fastställa likvärdighet mellan Paclitaxel Hetero och EU:s referensläkemedel. CHMP ansåg att för att göra undantag från kravet på bioekvivalensstudier är det nödvändigt att fastställa att det generiska läkemedlet och referensläkemedlet har samma beteende i plasma och slutligen *in vivo*, dvs. en direkt jämförelse av den fria fraktionen mellan de två läkemedlen bör övervägas i linje med "*Reflection paper on the pharmaceutical development of intravenous medicinal products containing active substances solubilised in micellar systems*" (EMA/CHMP/QWP/799402/2011).

CHMP fann därför att nytta-riskförhållandet för Paclitaxel Hetero inte är gynnsamt.

Skäl till CHMP:s yttrande

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat hänskjutningsförfarandet enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén beaktade de sammantagna data som den sökande lämnat in med anledning av de invändningar som gjorts på grund av en potentiell allvarlig risk för folkhälsan.
- Kommittén ansåg att de tillgängliga uppgifterna var otillräckliga för att fastställa likvärdighet mellan Paclitaxel Hetero och EU:s referensläkemedel.

Kommittén anser därför att nytta-riskförhållandet för Paclitaxel Hetero inte är gynnsamt.

Kommittén rekommenderar därför avslag på ansökan om godkännande för försäljning av Paclitaxel Hetero i referensmedlemsstaten och de berörda medlemsstaterna.