

Příloha II

***Vědecké závěry a zdůvodnění kladného stanoviska předkládané
Evropskou agenturou pro léčivé přípravky***

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Docetaxel Teva Generics (viz Příloha I)

Přípravek Docetaxel (N-Debenzoyl-N-tert-butoxycarbonyl-10-deacetyl taxol) je semisyntetický taxan s cytotoxickými a antineoplastickými účinky. Protože se léková forma přípravku Docetaxel Teva Generics (prášek pro přípravu infuzního roztoku) liší od referenčního léčivého přípravku (koncentrát pro přípravu infuzního roztoku) byla pro přípravek Docetaxel Teva Generics 20 mg / 80 mg, prášek a rozpouštědlo pro přípravu infuzního roztoku, předložena hybridní žádost o registraci, v souladu s čl. 10 odst. 3 směrnice 2001/83/ES.

Referenčním léčivým přípravkem je Taxotere, koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok (20 mg a 80 mg), společnosti Sanofi-Aventis France. Tento referenční léčivý přípravek byl schválen centralizovaným postupem a v Evropě je na trhu od listopadu 1995.

Léková forma přípravku Docetaxel Teva Generics není stejná jako u referenčního léčivého přípravku, neboť používá jinou pomocnou látku. Léková forma referenčního přípravku obsahuje jako pomocnou látku polysorbát 80, zatímco generická léková forma obsahuje jako pomocné látky povidon K12, hydroxypropylbetadex (HP-b-CD) a monohydrát glukózy.

Pomocné látky polysorbát 80 v přípravku Taxotere a hydroxypropylbetadex a povidon K12 v přípravku Docetaxel Teva Generics mají za úkol rozpustit docetaxel tak, aby vznikl infuzní roztok, který je při uchovávání stabilní, a zabránit léčivé látce přilnout ke stěnám nádoby či se vysrážet během uchovávání, během ředění na infuzi a během úvodního podávání infuze. Po podání infuze jsou pomocné látky a léčivá látka vysoce naředěné v plazmě pacienta.

Referenční členský stát zastával během decentralizovaného postupu názor, že na základě údajů o vazbě na proteiny v podmínkách in vitro, které poskytl žadatel o registraci, se neočekávají po podání infuze žádné rozdíly s ohledem na množství docetaxelu vázané na proteiny a volný docetaxel. Tuto hypotézu podporují dostupné údaje získané u zvířat. Při souhrnném posouzení veškerých údajů se má za to, že údaje výrazně svědčí pro srovnatelnou expozici u přípravku Taxotere a Docetaxel Teva Generics. „Generický“ princip je takový, že za těchto podmínek srovnatelné expozice se neočekává žádný rozdíl v účinnosti a bezpečnosti léčivé látky (docetaxel). S ohledem na tuto skutečnost zastával referenční členský stát názor, že použití jiné metody k zabránění vysrážení docetaxelu v infuzním vaku (to jest použití agregátů hydroxypropylbetadexu a povidonu K12 u přípravku Docetaxel Teva Generics namísto polysorbátových micel jako u přípravku Taxotere) nemá nepříznivý vliv na tento závěr o srovnatelné účinnosti, neboť tento závěr se zakládá na konečné expozici identické léčivé látky – docetaxelu, u obou lékových forem.

Ohledně bezpečnosti související s pomocnými látkami členský stát usoudil, že odlišné pomocné látky povidon K12 a látka hydroxypropylbetadex se užívají v jiných léčivých přípravcích určených k nitrožilnímu podání, a tudíž již byly u člověka použity. Nepřítomnost problémů týkajících se bezpečnosti způsobených těmito látkami podpořily také údaje získané na zvířatech. Referenční členský stát byl proto toho názoru, že poskytnuté údaje získané za podmínek in vitro, podpořené farmakokinetickými a farmakodynamickými údaji získanými na zvířatech, dostatečně prokazují srovnatelné chování za podmínek in vivo.

Podle namítajícího dotčeného členského státu však poskytnuté údaje in vitro nestačily na prokázání podobného chování za podmínek in vivo. Tento stát vyjádřil obavy, že jsou tyto lékové formy (cyklodextrinové komplexy versus tradiční micely) odlišné a že se tato generická léková forma docetaxelu dosud nikdy nepodávala člověku.

Namítající dotčený členský stát argumentoval, že léková forma přípravku Docetaxel Teva Generics není ekvivalentní s referenčním přípravkem, protože používá jinou pomocnou látku. Polysorbát vytvářející micely použitý v referenčním přípravku je v přípravku Docetaxel Teva Generics nahrazen derivátem cyklodextrinu, který má jinou formu interakce s léčivou látkou. Protože se léková forma přípravku Docetaxel Teva Generics liší od referenčního přípravku, nelze vyloučit odlišné vlastnosti uvolňování a odlišný farmakokinetický profil in vivo. Rozdíl ve složení je příliš výrazný na to, aby se mohlo dospět k závěru, že tento rozdíl nemusí ovlivnit situaci in vivo. Údaje předložené žadatelem se nepovažovaly za dostačující k tomu, aby prokázaly podobnost přípravků, a jelikož se jedná o novou komplexní lékovou formu, považovalo se za nutné předložit klinické údaje. Celkově tedy nebylo možné doporučit schválení přípravku, pokud žadatel nemůže prokázat srovnatelné farmakokinetické profily in vivo u člověka. Dosud nebyla u člověka provedena žádná studie této nové lékové formy. Dalším přínosem studie bioekvivalence před udělením rozhodnutí o registraci by tedy byl fakt, že by taková studie poskytla alespoň nějaké ujištění s ohledem na bezpečnost.

Cílem hodnocení bylo objasnit, zda je systémová expozice docetaxelu u přípravku Taxotere a přípravku Docetaxel Teva Generics stejná. Předpokládá se, že pokud bude poskytnuto dostatečné ujištění o tom, že systémová expozice léčivé látky je u inovovaného přípravku Taxotere a přípravku Docetaxel Teva Generics stejná, pak i bezpečnost a účinnost související s docetaxelem bude stejná. Hlavním bodem diskuze byla proto otázka, zda je volná frakce okamžitě po podání infuze přípravku Taxotere a Docetaxel Teva Generics stejná a zda je docetaxel uvolňován dostatečně stejnou rychlostí z micel přípravku Taxotere jako z hydroxypropylbetadexu u přípravku Docetaxel Teva Generics. Dále byla hodnocena průkaznost poskytnutých údajů získaných na zvířatech a míra extrapolace údajů in vitro na situaci in vivo.

Žadatel o registraci se těmito otázkami zabýval ve svých odpovědích na seznam nevyřešených otázek v rámci předložení záležitosti k přezkoumání, jak je uvedeno níže:

- Navržená léková forma je dostatečně odůvodněná (s cílem získat srovnatelnou expozici docetaxelu, přičemž žadatel nepožaduje žádné zlepšení poměru přínosů a rizik).
- Farmaceutická kvalita přípravku Docetaxel Teva Generics je srovnatelná s kvalitou přípravku Taxotere.
- Údaje z molekulárního modelování popisující relativně slabou afinitu k sloučenině hydroxypropylbetadex a vysokou vazebnou afinitu k plazmatickým proteinům naznačují, že hlavní silou distribuce docetaxelu v krevním řečišti bude vazba na plazmatické proteiny a jenom menší měrou - pokud vůbec – vazba na látku hydroxypropylbetadex. Pracovní skupina pro kvalitu (QWP) považuje za prokázané, že docetaxel je v lékové formě přípravku Docetaxel Teva Generics obklopen množstvím molekul cyklodextrinu, takže se jedná spíše o exkluzní komplex než o inkluzní komplex, s předpokládanými slabými interakčními vazbami mezi docetaxelem a molekulami cyklodextrinu.
- Údaje týkající se vazby na proteiny in vitro předložené během úvodního postupu, během přezkoumávání záležitosti Koordinační skupinou pro postup vzájemného uznávání a decentralizovaný postup (humánní léčivé přípravky) a při současném posuzovacím řízení výboru CHMP naznačily, že vzorec disociace a vazba na proteiny je pro docetaxel podobná u přípravku Docetaxel Teva Generics jako u přípravku Taxotere při klinicky významných koncentracích.
- Při druhém kole tohoto předložení záležitosti k přezkoumání se ujasnilo, že je velmi nepravděpodobné, aby micely polysorbátu 80 zůstaly přítomny 3 hodiny po podání infuze přípravku Taxotere, a mohly tak případně ovlivnit farmakokinetiku docetaxelu. Žadatel poskytl přesvědčivé argumenty o tom, že kritická micelární koncentrace (CMC) v plazmě je mnohem vyšší než často hlášená hodnota CMC ve vodě 0,012 mM. Toto zvýšení CMC snižuje pravděpodobnost přítomnosti polysorbátových micel v krevním řečišti, dokonce i velmi

krátce po podání infuze. Kromě toho jsou micely polysorbátu 80 velmi nestabilní a rychle mizí v důsledku hydrolýzy a metabolismu plazmatickými karboxyesterázami. Zveřejněné údaje ukazují, že koncentrace polysorbátu 80 po podání infuze přípravku Taxotere u skutečných pacientů klesá pod hodnotu kritické micelární koncentrace (CMC) v plazmě okamžitě během podávání infuze. Proto se zdá, že se žádná domnělá zvýšená frakce volného docetaxelu způsobená micelami polysorbátu 80 nevyskytuje, a nemá tak pro skutečnou situaci význam.

- Nepřítomnost významného účinku je v souladu s údaji in vitro získanými v rámci této žádosti, kde přímé porovnání neukázalo žádný rozdíl v množství volného docetaxelu ve vztahu k faktorům ředění u přípravku Taxotere, a stejný nedostatek účinku byl pozorován u přípravku Docetaxel Teva Generics. Výsledky studií in vitro lze nyní považovat za shodné se současnými předpoklady založenými na podrobném zhodnocení dostupných fyzikálně chemických údajů týkajících se tohoto předmětu, jak bylo uvedeno v odpovědích na seznam nevyřešených otázek v rámci předložení záležitosti k přezkoumání.
- Byly získány podpůrné farmakodynamické a farmakokinetické údaje na zvířecích modelech, které naznačují srovnatelnost s ohledem na farmakokinetiku (potkan, opice), farmakodynamiku a toxikologické parametry docetaxelu.
- Pomocné látky povidon K12 a hydroxypropylbetadex, které jsou použity u přípravku Docetaxel Teva Generics, avšak nejsou použity u přípravku Taxotere, jsou známé u jiných léčivých přípravků a neočekávají se u nich žádné problémy týkající se bezpečnosti. Tuto hypotézu podporují také údaje získané na zvířatech.
- Hodnocení tohoto přípravku Docetaxel Teva Generics je v souladu s dřívějšími žádostmi pro generické přípravky s docetaxelem, u nichž byly použity známé, avšak odlišné pomocné látky.

Žadatel byl vyzván, aby dne 15. února 2011 poskytl výboru CHMP ústní vysvětlení na obhajobu své pozice s ohledem na argumenty, které uvedl ve svých odpovědích.

Jedním z bodů, které žadatel zdůraznil, byl fakt, že přezkoumané údaje od Loose a kol. nepodporují hypotézu změn volné frakce při klinicky významných koncentracích in vitro. Byly předloženy i další důkazy o tom, že klinické údaje týkající se volné frakce během podávání infuze nepodporují žádný přechodný účinek na volnou frakci (Acharya a kol., 2004).

Někteří členové výboru CHMP však poznamenali, že pokud se vezmou v úvahu údaje z literatury předložené žadatelem, podle údajů od Wanga a kol. (2010) nebyla kritická micelární koncentrace polysorbátu 80 v koncentraci lidských plazmatických proteinů výrazně vyšší než klinicky významný rozsah hladin polysorbátu 80 po podání infuze (přípravku Taxotere), který hlásil Webster a kol. (1997). Diskutovalo se také o nezbytnosti údajů získaných u lidí – zaměřujících se alespoň na první 3 hodiny, neboť z údajů in vitro nelze předpovědět rychlost uvolňování v lidské krvi.

Nicméně poté, co vzali v úvahu veškeré informace dostupné v případě přípravku Docetaxel Teva Generics, to jest údaje předložené žadatelem, důkazy z literatury předložené na podporu, a také argumenty přednesené při ústním vysvětlení, byla většina členů výboru CHMP toho názoru, že žadatel poskytuje dostatečné ujištění o tom, že systémová expozice léčivé látky u inovovaného přípravku Taxotere a přípravku Docetaxel Teva Generics je skutečně stejná, a proto i bezpečnost a účinnost týkající se docetaxelu bude stejná. Poměr přínosů a rizik přípravku Docetaxel Teva Generics je proto příznivý.

Zdůvodnění kladného stanoviska

Vzhledem k tomu, že

- údaje o vazbě na proteiny získané in vitro ukazují na srovnatelnou expozici docetaxelu u přípravku Taxotere a přípravku Docetaxel Teva Generics,
- neklinické údaje získané u zvířat podporují tuto hypotézu,
- ohledně bezpečnosti související s pomocnými látkami se usoudilo, že odlišné pomocné látky povidon K12 a látka hydroxypropylbetadex se užívají v jiných léčivých přípravcích určených k nitrožilnímu podání, a tudíž již byly u člověka dříve použity.

Výbor CHMP doporučil udělit rozhodnutí o registraci přípravku Docetaxel Teva Generics a přípravkům souvisejících názvů (viz příloha I). Konečné verze souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace, které byly vytvořeny v průběhu postupu koordinační skupiny, jsou uvedeny v příloze III.