

Anhang II

***Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der
Europäischen Arzneimittel-Agentur für das befürwortende Gutachten***

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Docetaxel Teva Generics (siehe Anhang I)

Docetaxel (N-Debenzoyl-N-tert-butoxycarbonyl-10-deacetyl-Taxol) ist ein halbsynthetisches Taxan mit zytotoxischer antineoplastischer Wirkung. Da sich die Darreichungsform der Docetaxel Teva Generics (Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung) von derjenigen des Referenzarzneimittels (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) unterscheidet, wurde nach Artikel 10 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG ein Hybridantrag auf Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen von Docetaxel Teva Generics 20 mg/80 mg, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung, 20 mg und 80 mg gestellt.

Das Referenzarzneimittel ist Taxotere, Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung (20 mg und 80 mg) von Sanofi-Aventis Frankreich. Dieses Referenzarzneimittel wurde im Rahmen des zentralisierten Verfahrens zugelassen und wird in Europa seit November 1995 vertrieben.

Die Formulierung von Docetaxel Teva Generics stimmt nicht mit derjenigen des Referenzarzneimittels überein, da ein anderer Hilfsstoff verwendet wird. Die Referenzformulierung enthält Polysorbat 80 als Hilfsstoff, während in der generischen Formulierung Povidon K12, Hydroxypropylbetadex (HP-b-CD) und Glucose-Monohydrat als Hilfsstoffe enthalten sind.

Die Funktion der Hilfsstoffe Polysorbat 80 in Taxotere sowie von HP-b-CD und Povidon K12 in Docetaxel Teva Generics besteht darin Docetaxel aufzulösen, um eine Infusionslösung herzustellen, die lagerstabil ist und zu vermeiden, dass der Wirkstoff während der Lagerung, bei der Auflösung in ein Infusat und zu Beginn des Infusionsvorgangs an den Wänden des Behältnisses haftet oder ausfällt. Im Anschluss an die Infusion sind Wirkstoff und Hilfsstoffe im Plasma des Patienten hochgradig verdünnt.

Während des dezentralisierten Verfahrens war der Referenzmitgliedstaat (RMS) der Ansicht, dass in Anbetracht der vom Antragsteller vorgelegten In-vitro-Daten zur Proteinbindung nach der Infusion keine Unterschiede im Hinblick auf ungebundenes und proteingebundenes Docetaxel zu erwarten sind. Diese Annahme wird durch die vorgelegten tierexperimentellen Daten gestützt. Es wurde davon ausgegangen, dass sämtliche geprüften Daten nachdrücklich für eine vergleichbare Docetaxel-Exposition durch Taxotere und Docetaxel Teva Generics sprechen. Gemäß dem „generischen“ Prinzip sind unter solchen Bedingungen einer vergleichbaren Exposition keine Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit und der Wirkstoff (Docetaxel)-bedingten Sicherheit zu erwarten. Insofern sprach nach Auffassung des RMS die Anwendung unterschiedlicher Methoden zur Verhinderung einer Präzipitation von Docetaxel im Infusionsbeutel (d. h. Anwendung von HP-b-CD-Aggregaten und Povidon K-12 im Falle von Docetaxel Teva Generics anstelle von Polysorbat-Mizellen im Falle von Taxotere) nicht gegen die Schlussfolgerung einer vergleichbaren Wirksamkeit, da sich diese Schlussfolgerung auf die finale Exposition gegenüber dem identischen Wirkstoff – Docetaxel – in beiden Formulierungen stützt.

In Bezug auf die Sicherheit der Hilfsstoffe gab der RMS zu bedenken, dass die Hilfsstoffe Povidon K12 und HP-b-CD in anderen Arzneimitteln zur intravenösen Anwendung zum Einsatz kommen und somit beim Menschen angewendet werden. Das Nichtvorliegen von Sicherheitsproblemen durch diese Hilfsstoffe wurde ebenfalls durch tierexperimentelle Daten gestützt. Daher vertrat der RMS die Auffassung, dass die vorgelegten In-vitro-Daten – gestützt durch die tierexperimentellen Daten zur Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) – ausreichen, um ein vergleichbares Verhalten in vivo nachzuweisen.

Der Einspruch erhebende betroffene Mitgliedstaat (CMS) war jedoch der Ansicht, dass die vorgelegten In-vitro-Daten nicht ausreichend seien, um ein vergleichbares Verhalten in vivo zu belegen. Es wurden Bedenken dahingehend geäußert, dass die Formulierungen (Cyclodextrin-Komplexe gegenüber herkömmlichen Mizellen) unterschiedlich seien und dass die vorliegende generische Docetaxel-Formulierung noch nie beim Menschen angewendet worden sei.

Die Einspruch erhebenden CMS argumentierten, die Formulierung von Docetaxel Teva Generics sei mit dem Originalpräparat nicht identisch, da unterschiedliche Hilfsstoffe verwendet würden. Das bei dem Originalpräparat verwendete, Mizellen bildende Polysorbat werde gegen ein Cyclodextrin-Derivat in Docetaxel Teva Generics ausgetauscht, welches auf andere Art und Weise mit dem Wirkstoff reagiere. Da sich die Formulierung von Docetaxel Teva Generics von derjenigen des Originalpräparats unterscheide, könnten unterschiedliche Freisetzungseigenschaften und unterschiedliche pharmakokinetische Profile in vivo nicht ausgeschlossen werden. Der Unterschied in der Zusammensetzung sei zu ausgeprägt, um die Schlussfolgerung ziehen zu können, dass dieser Unterschied möglicherweise keine Auswirkungen in vivo habe. Die vom Antragsteller vorgelegten Daten wurden als nicht ausreichend beurteilt, um eine Vergleichbarkeit zu beanspruchen, und da es sich um eine neue, komplexe Formulierung handelt, wurden klinische Daten als erforderlich erachtet. Schlussendlich könne keine Zulassung empfohlen werden, solange der Antragsteller keine vergleichbaren pharmakokinetischen Profile in vivo beim Menschen nachweise. Bis dato wurden mit der neuen Formulierung keine Studien am Menschen durchgeführt. Ein zusätzlicher Vorteil einer Bioäquivalenzstudie vor Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen bestünde somit darin, dass eine solche Studie zumindest eine gewisse Bestätigung in Bezug auf die Sicherheit bieten würde.

Ziel der Beurteilung war es zu klären, ob die systemische Docetaxel-Exposition durch Taxotere und Docetaxel Teva Generics vergleichbar ist. Sofern eine ausreichende Bestätigung dafür vorgelegt wird, dass die systemische Exposition gegenüber dem Wirkstoff zwischen dem Innovator Taxotere und Docetaxel Teva Generics vergleichbar ist, kann davon ausgegangen werden, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Docetaxel ebenfalls vergleichbar sind. Mit Mittelpunkt der Diskussion standen daher die Fragen, ob die freie Fraktion unmittelbar nach einer Infusion von Taxotere bzw. Docetaxel Teva Generics identisch ist und ob die Geschwindigkeit, mit der Docetaxel aus den Mizellen in Taxotere bzw. aus dem HP-b-CD in Docetaxel Teva Generics freigesetzt wird, ausreichend vergleichbar ist. Darüber hinaus wurden die Robustheit der vorgelegten tierexperimentellen Daten sowie der Grad der Extrapolation von den In-vitro-Daten auf die In-vivo-Situation beurteilt.

Der Antragsteller diskutierte diese Fragen in seinen Antworten auf die Liste der ausstehenden Sachverhalte (LoOI) im Rahmen des Verfahrens, wie im Folgenden ausgeführt:

- Die vorgeschlagene Formulierung ist angemessen gerechtfertigt (angestrebt wird eine vergleichbare Exposition gegenüber Docetaxel, während der Antragsteller keine Behauptung bezüglich eines verbesserten Nutzen/Risiko-Verhältnisses aufstellt).
- Die pharmazeutische Qualität von Docetaxel Teva Generics ist mit derjenigen von Taxotere vergleichbar.
- Daten des molekularen Modellings, die die relativ schwache Affinität für HP-b-CD beschreiben, sowie eine hohe Bindungsaffinität für Plasmaproteine weisen darauf hin, dass die Plasmaproteinbindung der Motor für eine Verteilung von Docetaxel in der Blutbahn ist und dass HP-b-CD – wenn überhaupt – nur eine geringe Rolle spielt. Laut der QWP gilt es als nachgewiesen, dass Docetaxel in der Formulierung von Docetaxel Teva Generics von mehreren Cyclodextrin-Molekülen umgeben ist, so dass es sich eher um eine Ausschluss- als um eine Einschlussverbindung handelt, wobei zwischen Docetaxel und den Cyclodextrin-Molekülen nur schwache Wechselwirkungskräfte zu erwarten sind.

- In-vitro-Daten zur Proteinbindung, die im Verlauf des ersten Verfahrens, des CMD(h)-Befassungsverfahrens und des aktuellen CHMP-Befassungsverfahrens vorgelegt wurden, lassen darauf schließen, dass das Dissoziationsmuster und die Proteinbindung für Docetaxel aus Docetaxel Teva Generics und aus Taxotere bei klinisch maßgeblichen Konzentrationen vergleichbar ist.
- Wie in der zweiten Runde dieses Befassungsverfahrens verdeutlicht ist es äußerst unwahrscheinlich, dass Polysorbat-80-Mizellen noch bis zu drei Stunden nach der Infusion von Taxotere weiter vorhanden sind, was mögliche Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Docetaxel hätte. Der Antragsteller brachte überzeugende Argumente dafür vor, dass die kritische Mizellenkonzentration (CMC) im Plasma sehr viel höher ist als die häufig berichtete CMC in Wasser von 0,012 mM. Diese erhöhte CMC senkt die Wahrscheinlichkeit, dass Polysorbat-Mizellen – selbst sehr kurz nach der Infusion – tatsächlich in der Blutbahn vorhanden sind. Darüber hinaus sind Polysorbat-80-Mizellen hochgradig instabil und werden aufgrund von Hydrolyse und Verstoffwechselung durch Plasma-Carboxyesterasen rasch abgebaut. Veröffentlichte Daten belegen, dass die Konzentration von Polysorbat 80 nach einer Infusion von Taxotere in der Praxis auf Werte unterhalb der kritischen Mizellenkonzentration im Plasma unmittelbar während der Infusion abfällt. Die vermeintlich durch Polysorbat-80-Mizellen erhöhte freie Docetaxel-Fraktion scheint somit nicht gegeben zu sein und ist daher für die Praxissituation nicht relevant.
- Das Fehlen eines bedeutsamen Effekts steht im Einklang mit In-vitro-Daten, die im Rahmen dieses Antrags erhoben wurden. Hierbei wurde in einem direkten Vergleich für Taxotere kein Einfluss verschiedener Verdünnungsfaktoren auf freies Docetaxel beobachtet, und dasselbe Ergebnis wurde für Docetaxel Teva Generics beobachtet. Die Ergebnisse der In-vitro-Studien können nun – basierend auf einer sorgfältigen Bewertung der verfügbaren physikalisch-chemischen Daten zu diesem Sachverhalt, die in den Antworten auf die Liste der ausstehenden Sachverhalte im Rahmen des Befassungsverfahrens vorgelegt wurden – als den aktuellen Erwartungen entsprechend betrachtet werden.
- Stützende Daten zur PD und PK aus Tiermodellen weisen auf eine Vergleichbarkeit der pharmakokinetischen (Ratte, Affe), pharmakodynamischen und toxikologischen Parameter von Docetaxel hin.
- Die Hilfsstoffe Povidon K-12 und HP- β -CD, die in Docetaxel Teva Generics, nicht aber in Taxotere verwendet werden, sind auch als Bestandteile anderer Arzneimitteln bekannt, wobei in Bezug auf die Sicherheit keine Probleme zu erwarten sind. Diese Annahme wird ebenfalls durch tierexperimentelle Daten gestützt.
- Die Beurteilung für Docetaxel Teva Generics steht im Einklang mit früheren Anträgen für generische Docetaxel-Präparate, bei denen bekannte, aber andere Hilfsstoffe verwendet wurden.

Der Antragsteller wurde eingeladen, am 15. Februar 2011 an einer mündlichen Erläuterung vor dem CHMP teilzunehmen, um seine Position in Bezug auf seine in den Antworten vorgebrachten Argumente zu verteidigen.

Als einen Punkt hob der Antragsteller u. a. hervor, dass die besprochenen Daten von Loos et al. Veränderungen bezüglich der freien Fraktion über einen klinisch bedeutsamen Konzentrationsbereich in vitro nicht stützen. Darüber hinaus wurden weitere Nachweise dafür vorgelegt, dass die klinischen Daten über die freie Fraktion während der Infusion in keiner Weise für zeitweilige Wirkungen auf die freie Fraktion sprechen (Acharya et al., 2004).

In Anbetracht der von dem Antragsteller vorgelegten Daten aus der Literatur wiesen jedoch einige Mitglieder des CHMP darauf hin, dass laut den Daten von Wang et al. (2010) die CMC von Polysorbat 80 in humanem Plasmaprotein nicht wesentlich größer war als der von Webster et al.

(1997) berichtete klinisch maßgebliche Bereich der Polysorbat-80-Werte nach Infusion (von Taxotere). Die Notwendigkeit von Daten über die Anwendung beim Menschen wurde ebenfalls diskutiert – vor allem im Hinblick auf mindestens die ersten drei Stunden, da In-vitro-Daten keine Voraussage bezüglich der Freisetzungsrates in menschlichem Blut zulassen.

Unter Berücksichtigung aller über Docetaxel Teva Generics verfügbaren Informationen – der Daten des Antragstellers, der Belege aus der zur Stützung vorgelegten Literatur sowie der bei der mündlichen Erläuterung vorgebrachten Argumente – war der CHMP gleichwohl mehrheitlich folgender Auffassung: Der Antragsteller legte ausreichende Bestätigungen dafür vor, dass die systemische Wirkstoffexposition zwischen dem Innovatorpräparat Taxotere und Docetaxel Teva Generics tatsächlich identisch ist und daher die Sicherheit und Wirksamkeit von Docetaxel ebenfalls identisch ist. Aus diesem Grunde ist das Nutzen/Risiko-Verhältnis für Docetaxel Teva Generics positiv.

Begründung des befürwortenden Gutachtens

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Die In-vitro-Daten zur Proteinbindung lassen auf eine vergleichbare Docetaxel-Exposition durch Taxotere und Docetaxel Teva Generics schließen;
- diese Annahme wird durch die nicht klinischen tierexperimentellen Daten gestützt;
- in Bezug auf die Sicherheit der Hilfsstoffe wurde davon ausgegangen, dass die Hilfsstoffe Povidon K12 und HP- β -CD in anderen Arzneimitteln zur intravenösen Anwendung zum Einsatz kommen und somit beim Menschen angewendet werden;

empfiehlt der CHMP die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen, für die in Anhang III aufgeführte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage, die den im Rahmen des Verfahrens der Koordinierungsgruppe erzielten endgültigen Versionen für Docetaxel Teva Generics und zugehörige Bezeichnungen weiterhin entsprechen (siehe Anhang I).