

Приложение II

**Научни заключения и основания за положително становище,
представени от Европейската агенция по лекарствата**

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка за Docetaxel Teva Generics (вж. Приложение I)

Доцетаксел (N-Дебензоил-N-терт-бутоксикарбонил-10-деацетил таксол) е полусинтетичен таксан с цитотоксична антинеопластична активност. Тъй като лекарствената форма на Docetaxel Teva Generics (прах за инфузионен разтвор) се различава от референтния продукт (концентрат за инфузионен разтвор), е подадено хибридно заявление за разрешение за употреба (МАН) за Docetaxel Teva Generics 20 mg/80 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор, 20 mg и 80 mg, в съответствие с Директива 2001/83/ЕО, член 10, параграф 3. Референтният продукт е Taxotere, концентрат и разтворител за инфузионен разтвор (20 mg и 80 mg), от Sanofi-Aventis Франция. Този референтен продукт е одобрен чрез централизираната процедура и се предлага в Европа от ноември 1995 г.

Съставът на Docetaxel Teva Generics не е същият като този на референтния продукт, тъй като се използва различно помощно вещество. Като помощно вещество в състава на референтното лекарство участва полисорбат 80, докато в състава на Docetaxel Teva Generics помощните вещества са повидон К12, хидроксипропилбетадекс (HP-b-CD) и глюкозен монохидрат.

Функцията на помощните вещества полисорбат 80 при Taxotere и на HP-b-CD и повидон К12 при Docetaxel Teva Generics е да направят доцетаксел разтворим за създаването на инфузионен разтвор, който е стабилен при съхранение и да предпазят от полепване на активното вещество по стените на контейнера или от утаяването му при съхранение, при разтварянето в инфузионен разтвор и при първоначалната инфузионна процедура. След инфузията активното вещество и помощните вещества са силно разредени в плазмата на пациента.

В хода на децентрализираната процедура референтната държава-членка (RMS) е на мнение, че въз основа на *in vitro* данните за свързване с протеините, предоставени от заявителя, не се очакват различия по отношение на несвързания и свързания с протеини доцетаксел след инфузия. Това предположение се подкрепя от предоставените данни от животни. Приема се, че всички данни, взети предвид заедно, силно предполагат сравнима експозиция на доцетаксел, получена от Taxotere и Docetaxel Teva Generics. „Генеричният“ принцип гласи, че при тези условия на съпоставима експозиция не се очаква разлика в ефикасността и безопасността, свързана с активното вещество (доцетаксел). В тази връзка мнението на референтната държава-членка е, че фактът, че е използвана различна методология, с цел да се избегне преципитация на доцетаксел в инфузионния сак (т.е., използването на HP-b-CD агрегати и повидон К-12 в случая на Docetaxel Teva Generics, вместо полисорбатни мицели, както при Taxotere), не влияе на заключението за сравнима ефикасност, тъй като то се базира на крайната експозиция на идентичното активно вещество - доцетаксел и в двата лекарствени състава.

По отношение на безопасността, свързана с помощните вещества, референтната държава-членка приема, че различните помощни вещества повидон К12 и HP-b-CD са използвани в други лекарствени продукти за интравенозна употреба и по този начин са били прилагани при хора. Липсата на проблеми с безопасността, породени от тези помощни вещества, също се подкрепя и от данните от животни. Следователно, референтната държава-членка е на мнение, че предоставените *in vitro* данни, подкрепени от данните за фармакокинетиката при животни, са достатъчни, за да се демонстрира сравнимо *in vivo* поведение.

Според възразяващата засегната държава-членка (CMS), обаче, предоставените *in vitro* данни не са достатъчни, за да се демонстрира сходно *in vivo* поведение. Изразяват се опасения, че съставите (циклодекстринови комплекси срещу традиционни мицели) са различни и че доцетаксел в такъв генеричен лекарствен състав никога не е бил даван на човек.

Възразяващите засегнати държави-членки твърдят, че съставът на Docetaxel Teva Generics не е еквивалентен на оригиналния продукт, тъй като е използвано различно помощно вещество. Образуваният мицел полисорбат, използван в оригиналния лекарствен продукт, е заменен с циклодекстринов дериват в Docetaxel Teva Generics, който има друг начин на взаимодействие с лекарственото вещество. Тъй като лекарственият състав на Docetaxel Teva Generics е различен от този на оригиналния лекарствен продукт, не могат да бъдат изключени различни характеристики на освобождаване и *in vivo* фармакокинетичен профил. Разликата в състава е твърде изявена, за да се заключи, че тази разлика няма да окаже влияние *in vivo*. Представените от заявителя данни не са приети за достатъчни, за да се докаже сходство и тъй като това е нов комплексен лекарствен състав, се счита, че е необходима клинична информация. В заключение, не може да бъде препоръчано одобрение, освен ако заявителят не демонстрира сравними фармакокинетични профили *in vivo* при хората. Досега не е проведено проучване при хора с този нов лекарствен състав. Допълнителна полза от проучване за биоеквивалентност преди разрешение за употреба би била, че такова проучване би предоставило поне някакво потвърждение по отношение на безопасността.

Целта на оценката е да се изясни дали системната експозиция на доцетаксел от Taxotere и от Docetaxel Teva Generics е еднаква. Приема се, че ако се предоставят обосновани гаранции, че системната експозиция на активното вещество между Taxotere и Docetaxel Teva Generics е еднаква, тогава безопасността и ефикасността, свързани с доцетаксел, също ще бъдат еднакви. Следователно, основната точка за дискусия е дали свободната фракция непосредствено след инфузия на Taxotere и Docetaxel Teva Generics е еднаква и дали доцетаксел се освобождава с достатъчно еднаква скорост от мицелите на Taxotere и от HP-b-CD на Docetaxel Teva Generics. Освен това се оценява тежестта на предоставените данни от животни и нивото на екстраполация на *in vitro* данните към *in vivo* ситуация.

Заявителят обсъжда тези проблеми в отговорите си на списъка с нерешени въпроси (LoOI), свързани със сезирането, както е обсъдено по-долу:

- Предложеният лекарствен състав е компетентно обоснован (цели се достигане на сравнима експозиция на доцетаксел, като не се твърди, че има подобрене на съотношението полза/риск).
- Фармацевтичното качество на Docetaxel Teva Generics е сравнимо с това на Taxotere.
- Данните от молекулярния модел, описващи относително слабия афинитет към HP-b-CD и високия афинитет към плазмените протеини, предполагат, че свързването с плазмените протеини ще бъде движещата сила за разпределянето на доцетаксел в кръвотока, с минимален - ако изобщо има такъв – ефект на HP-b-CD. Според работната група по качеството (QWP) се счита за доказано, че в състава на Docetaxel Teva Generics доцетаксел е заобиколен от няколко циклодекстринови молекули, така че той е по-скоро комплекс на изключване, отколкото на включване, като се очакват слаби сили на взаимодействие между доцетаксел и циклодекстриновите молекули.
- Данните за *in vitro* свързване с плазмените протеини, предоставени по време на първоначалната процедура, процедурата по сезиране на Координационната група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура - лекарствени продукти за хуманна употреба, и настоящата процедура по сезиране на CHMP посочват, че моделът на дисоциация и свързване с протеините са сходни за доцетаксел от Docetaxel Teva Generics и Taxotere при клинично значими концентрации.

- Във втората част на настоящото сезиране се доказва, че е много малко вероятно мицелите на полисорбат 80 да останат налични 3 часа след инфузия на Taxotere с възможен ефект върху фармакокинетиката на доцетаксел. Заявителят предоставя убедителни доводи, че критичната мицелна концентрация в плазмата е много по-висока от често съобщаваната критична мицелна концентрация във вода от 0,012 mM. Повишената критична мицелна концентрация прави малко вероятно наличието на полисорбатни мицели в кръвта, дори непосредствено след инфузия. Освен това мицелите от полисорбат 80 са много нестабилни и ще изчезнат бързо, поради хидролиза и метаболизиране от плазмени карбоксиестерази. Публикуваните данни показват, че концентрацията на полисорбат 80 след инфузия на Taxotere при конкретни пациенти пада под критичната мицелна концентрация (CMC), веднага по време на инфузията. Следователно, предполагаемата увеличена свободна фракция на доцетаксел от полисорбат 80 мицелите не изглежда да присъства и по този начин няма отношение към настоящата ситуация.
- Отсъствието на значим ефект е в съответствие с *in vitro* данните, получени с настоящото заявление, където при директно сравнение не е наблюдавана никаква разлика в свободния доцетаксел по отношение на факторите на разтваряне за Taxotere, като същата липса на ефект е наблюдавана за Docetaxel Teva Generics. За резултатите от *in vitro* проучванията вече може да се приеме, че съответстват на настоящите очаквания на базата на задълбочено оценяване на наличните физикохимични данни по този въпрос, предоставени в отговорите към списъка с нерешени въпроси, свързани със сезирането.
- Подкрепящи фармакокинетични и фармакодинамични данни са получени от животински модели и посочват съпоставимост по отношение на фармакокинетиката (плъх, маймуна), фармакодинамиката и токсикологичните параметри на доцетаксел.
- Помощните вещества повидон К-12 и HP- β -CD, които се използват в Docetaxel Teva Generics, но не в Taxotere, са познати от други лекарствени продукти и не се очакват проблеми с безопасността. Това предположение също се подкрепя от данните от животни.
- Оценката за Docetaxel Teva Generics е в съответствие с предишни заявления за генерични лекарствени продукти, съдържащи доцетаксел, където са прилагани познати, но различни помощни вещества.

Заявителят е бил поканен да присъства на устно обяснение пред СНМР на 15 февруари 2011 г., за да защити позицията си по отношение на аргументите, които предоставя в отговорите си.

Един от въпросите, повдигнати от заявителя, е, че разгледаните данни на Loos et al не подкрепят промени в свободната фракция над диапазона на клинично значима концентрация *in vitro*. Представени са и допълнителни доказателства, че клиничните данни относно свободната фракция по време на инфузия не подкрепят наличието на някакви преходни ефекти върху свободната фракция (Acharya et al., 2004 г.).

Като вземат предвид представените от заявителя литературни данни обаче, някои членове на СНМР посочват, че според данните от Wang et al. (2010 г.), критичната мицелна концентрация на полисорбат 80 в плазмените концентрации на протеините при хората не е значително по-голяма от клинично значимия диапазон на пост-инфузионните нива на полисорбат 80 (от Taxotere), съобщени от Webster et al. (1997 г.). Необходимостта от данни при хората също е обсъдена – като се фокусира върху поне първите 3 часа, тъй като скоростта на освобождаване в човешка кръв не се прогнозира от *in vitro* данните.

Въпреки това, като взема предвид цялата налична информация относно Docetaxel Teva Generics, т.е. данните на заявителя, доказателствата от литературата, предадени в подкрепа на заявлението, както и аргументите, представени на устното обяснение, мнозинството от CHMP е на мнение, че са предоставени достатъчно гаранции от заявителя, че системната експозиция на активното вещество между Taxotere и Docetaxel Teva Generics наистина е еднаква и следователно безопасността и ефикасността, свързани с доцетаксел, също ще бъдат еднакви. Следователно, съотношението полза/риск за Docetaxel Teva Generics е положително.

Основания за положителното становище

Като има предвид, че

- Данните за *in vitro* свързване с протеините сочат към сравнима експозиция на доцетаксел, получена от Taxotere и Docetaxel Teva Generics;
- Това предположение се подкрепя от предоставените неклинични данни от животни;
- По отношение на безопасността, свързана с помощните вещества, се приема, че различните помощни вещества повидон К12 и HP- β -CD са използвани в други лекарствени продукти за интравенозно приложение и по този начин са били прилагани при хора.

CHMP препоръчва издаване на разрешение за употреба, за което кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката остават в окончателните варианти, приети в рамките на процедурата на Координационната група, както се посочва в Приложение III за Docetaxel Teva и свързани с него имена (вж. Приложение I).