

## **Bilag II**

*Videnskabelige konklusioner og begrundelser for positiv udtalelse  
fremlagt af EMA*

## Videnskabelige konklusioner

### Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Docetaxel Teva Generics (se bilag I)

Docetaxel (N-Debenzoyl-N-tert-butoxycarbonyl-10-deacetyl taxol) er et semisyntetisk taxan med cytotoxisk antineoplastisk aktivitet. Eftersom lægemiddelformen af Docetaxel Teva Generics (pulver til infusionsvæske, opløsning) adskiller sig fra referencelægemidlet (koncentrat til infusionsvæske, opløsning), blev der indgivet en hybridansøgning om markedsføringstilladelse for Docetaxel Teva Generics 20 mg / 80 mg, pulver og solvens til infusionsvæske, opløsning, 20 mg og 80 mg, i henhold til direktiv 2001/83/EF, artikel 10, stk. 3.

Referencelægemidlet er Taxotere, koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning (20 mg og 80 mg), som fremstilles af Sanofi-Aventis France. Dette referencelægemiddel er godkendt via den centrale procedure og har været markedsført i Europa siden november 1995.

Docetaxel Teva Generics' formulering er ikke den samme som referencelægemidlets, eftersom der anvendes et andet hjælpestof. Referenceformuleringen indeholder polysorbat 80 som hjælpestof, mens den generiske formulering indeholder povidon K-12, hydroxypropylbetadex (HP-b-CD) og glukosemonohydrat som hjælpestoffer.

Funktionen af hjælpestofferne polysorbat 80 i Taxotere og HP-b-CD og povidon K-12 i Docetaxel Teva Generics er at gøre docetaxel opløseligt, så der kan fremstilles en infusionsvæske, opløsning, som er stabil ved opbevaringen, samt at beskytte mod den aktive forbindelse, der klæber til beholderens vægge eller danner bundfald ved opbevaringen, ved fortyndingen til et infusat og under den indledende infusionsprocedure. Efter infusionen er det aktive stof og hjælpestofferne stærkt fortyndede i patientens plasma.

Under den decentrale procedure var referencemedlemsstaten af den opfattelse, at der på baggrund af de in vitro-proteinbindingsdata, som ansøgeren havde fremlagt, ikke forventes nogen forskelle med hensyn til ubundet og proteinbundet docetaxel efter infusionen. Denne formodning støttes af de fremlagte data fra dyreforsøg. Samlet set tydede alle data stærkt på en sammenlignelig docetaxeleksponering fra Taxotere og Docetaxel Teva Generics. Det "generiske" princip er, at der på sådanne betingelser, hvor eksponeringen er sammenlignelig, ikke forventes nogen forskel i virkning og sikkerhed for det aktive stof (docetaxel). I den forbindelse var referencemedlemsstaten af den opfattelse, at den kendsgerning, at der anvendes en anden metode for at undgå docetaxelbundfældning i infusionsposen (dvs. ved at anvende HP-b-CD-aggregater og povidon K-12 i Docetaxel Teva Generics i stedet for at anvende polysorbatmiceller ligesom i Taxotere), ikke har indflydelse på den konklusion, at virkningen er sammenlignelig, eftersom denne konklusion bygger på den endelige eksponering for det identiske aktive stof, docetaxel, i begge formuleringer.

Hvad angår hjælpestoffernes sikkerhed, mente referencemedlemsstaten, at de andre hjælpestoffer povidon K-12 og HP-b-CD anvendes i andre lægemidler til intravenøs brug, og at de således er blevet anvendt til mennesker. Data fra dyreforsøg underbygger ligeledes, at der ikke er nogen sikkerhedsproblemer med disse hjælpestoffer. Derfor mente referencemedlemsstaten, at de fremlagte in vitro-data, som underbygges af farmakokinetiske og farmakodynamiske data fra dyreforsøg, er tilstrækkelige til at påvise en sammenlignelig in vivo-adfærd.

Den berørte medlemsstat, der gjorde indsigelse, var dog af den opfattelse, at de fremlagte in vitro-data var utilstrækkelige til at påvise en lignende in vivo-adfærd. Der blev givet udtryk for betænkelighed med hensyn til, at formuleringerne er forskellige (cyclodextrinkomplekser i forhold til traditionelle miceller), og at denne generiske docetaxelformulering aldrig er blevet givet til mennesker.

Den berørte medlemsstat, der gjorde indsigelse, fremførte, at Docetaxel Teva Generics' formulering ikke svarer til originallægemidlets, eftersom der anvendes et andet hjælpestof. Det micelledannende polysorbat, der anvendes i originallægemidlet, er i Docetaxel Teva Generics erstattet med et cyclodextrinderivat, som har en anden form for interaktion med lægemiddelstoffet. Eftersom Docetaxel Teva Generics' formulering er anderledes end originallægemidlets, kan det ikke udelukkes, at frigivelseskaraktistikaene og de farmakokinetiske profiler in vivo er forskellige. Forskellen i sammensætningen er så udtalt, at det ikke er muligt at konkludere, at denne forskel ikke har nogen indvirkning in vivo. De data, som ansøgeren havde fremlagt, blev ikke betragtet som tilstrækkelige til at hævde, at der er lighed, og eftersom der er tale om en ny, kompleks formulering, blev kliniske data anset for nødvendige. Som konklusion kunne en godkendelse ikke anbefales, medmindre ansøgeren kunne påvise, at der var sammenlignelige PK-profiler in vivo hos mennesker. Hidtil er der ikke blevet foretaget nogen undersøgelser hos mennesker med denne nye formulering. En yderligere fordel ved en bioækvivalensundersøgelse inden markedsføringstilladelsen ville således være, at en sådan undersøgelse i det mindste ville give en vis garanti for sikkerheden.

Formålet med vurderingen var at klarlægge, om den systemiske eksponering for docetaxel fra Taxotere og Docetaxel Teva Generics er den samme. Det antages, at hvis der er tilstrækkelig dokumentation for, at den systemiske eksponering for det aktive stof er den samme i originallægemidlet Taxotere og i Docetaxel Teva Generics, vil sikkerheden og virkningen i forbindelse med docetaxel ligeledes være den samme. Derfor var det vigtigste diskussionspunkt, om den frie fraktion er den samme umiddelbart efter infusion af Taxotere og Docetaxel Teva Generics, og om docetaxel frigives i tilstrækkeligt samme hastighed fra Taxoteres miceller og Docetaxel Teva Generics' HP-b-CD. Desuden vurderede man pålideligheden af de fremlagte data fra dyreforsøg og niveauet af ekstrapolering fra in vitro-dataene til in vivo-situationen.

Ansøgeren gjorde rede for disse spørgsmål i sine svar på listen med uafklarede spørgsmål (LoOI), sådan som det fremgår nedenfor:

- Den foreslåede formulering er tilstrækkeligt begrundet (og tager sigte på at opnå en sammenlignelig eksponering for docetaxel, mens ansøgeren ikke hævder, at benefit/risk-forholdet er forbedret).
- Docetaxel Teva Generics' farmaceutiske kvalitet kan sammenlignes med Taxoteres.
- Molekylære modeldata, der beskriver den relativt svage affinitet for HP-b-CD og den høje bindende affinitet for plasmaproteiner, tyder på, at plasmaproteinbinding er drivkraften for docetaxels distribution i blodet, med en ringe - hvis nogen overhovedet - effekt af HP-b-CD. Ifølge QWP anses det for dokumenteret, at docetaxel i Docetaxel Teva Generics-formuleringen er omgivet af en række cyclodextrinmolekyler, så det i højere grad er et eksklusionskompleks end et inklusionskompleks, og hvor der forventes svage interaktionskræfter mellem docetaxel og cyclodextrinmolekylerne.
- De in vitro-proteinbindingsdata, som blev fremlagt under den indledende procedure, CMD(h)-indbringelsesproceduren og den aktuelle CHMP-indbringelsesprocedure, tydede på, at dissociationsmønsteret og proteinbindingen for docetaxel er den samme i Docetaxel Teva Generics og Taxotere i klinisk relevante koncentrationer.
- I anden runde af denne indbringelsesprocedure stod det klart, at det er meget usandsynligt, at polysorbat 80-miceller stadig er til stede 3 timer efter infusion af Taxotere, hvilket har en mulig indvirkning på docetaxels farmakokinetik. Ansøgeren fremlagde overbevisende argumenter om, at CMC i plasma er meget højere end det ofte rapporterede CMC i vand på 0,012 mM. Dette forhøjede CMC gør det mindre sandsynligt, at polysorbatmiceller rent faktisk er til stede i blodet, selv meget kort tid efter infusionen. Desuden er polysorbat 80-miceller meget ustabile, og de vil hurtigt forsvinde som følge af hydrolyse og metabolisme

via plasmacarboxyesteraser. Offentliggjorte data viser, at koncentrationen af polysorbat 80 efter infusionen af Taxotere hos reelle patienter falder til under den kritiske micellekoncentration (CMC) i plasma umiddelbart efter infusionen. Det lader således ikke til, at den formodede forhøjede frie docetaxelfraktion af polysorbat 80-miceller er til stede, og det betyder, at den ikke er relevant for den aktuelle situation.

- Manglen på en relevant indvirkning er i overensstemmelse med de in vitro-data, der er opnået for denne anvendelse, hvor der i en head-to-head-sammenligning ikke blev observeret nogen forskel i frit docetaxel med hensyn til fortyndende faktorer for Taxotere, og den samme manglende indvirkning blev observeret for Docetaxel Teva Generics. Resultaterne af in vitro-undersøgelserne kan nu betragtes som værende i overensstemmelse med de aktuelle forventninger baseret på en grundig evaluering af de tilgængelige fysisk-kemiske data i den forbindelse, sådan som det fremgår af svarene på indbringelsens liste med uafklarede spørgsmål (LoOI).
- Der blev indhentet underbyggende farmakodynamiske og farmakokinetiske data fra dyremodeller, og de tyder på sammenlignelighed med hensyn til docetaxels farmakokinetik (rotter og aber), farmakodynamik og toksikologiske parametre.
- Hjælpstofferne povidon K-12 og HP-b-CD, som anvendes i Docetaxel Teva Generics, men som ikke anvendes i Taxotere, er kendt fra andre lægemidler, og der forventes ingen sikkerhedsproblemer. Denne antagelse underbygges ligeledes af data fra dyreforsøg.
- Vurderingen af Docetaxel Teva Generics er i overensstemmelse med tidligere anvendelser af generiske docetaxellægemidler, hvor der er brugt kendte, men forskellige hjælpestoffer.

Ansøgeren blev opfordret til at afgive mundtlig redegørelse til CHMP den 15. februar 2011 for at forsvare sin holdning med hensyn til de argumenter, som ansøgeren fremfører i sine svar.

Et af de punkter, som ansøgeren understregede, var, at de gennemgæede data fra Loos et al. ikke underbygger ændringer i den frie fraktion over et klinisk relevant koncentrationsområde in vitro. Desuden blev der fremlagt yderligere evidens for, at de kliniske data om den frie fraktion under infusionen ikke underbygger nogen forbigående virkninger på den frie fraktion (Acharya et al., 2004).

Under hensyntagen til de litteraturdata, som ansøgeren fremlagde, var der dog nogle af CHMP's medlemmer, som bemærkede, at ifølge dataene fra Wang et al. (2010) var CMC for polysorbat 80 i plasmaproteinkoncentrationen hos mennesker ikke væsentligt større end det klinisk relevante post-infusionsniveauområde for polysorbat 80 (fra Taxotere), som blev rapporteret af Webster et al. (1997). Nødvendigheden af data fra mennesker blev ligeledes drøftet, med fokus på mindst de 3 første timer, eftersom in vitro-data ikke forudsiger frigivelseshastigheden i menneskers blod.

Under hensyntagen til alle de tilgængelige oplysninger i forbindelse med Docetaxel Teva Generics, dvs. ansøgerens data, evidensen fra den litteratur, der blev fremlagt til støtte herfor, og de argumenter, der blev fremført under den mundtlige redegørelse, var flertallet af CHMP's medlemmer dog af den opfattelse, at ansøgeren giver tilstrækkelig dokumentation for, at den systemiske eksponering for det aktive stof rent faktisk er den samme for både originallægemidlet Taxotere og Docetaxel Teva Generics, og derfor vil docetaxels sikkerhed og virkning ligeledes være den samme. Risk/benefit-forholdet for Docetaxel Teva Generics er således positivt.

## **Begrundelser for positiv udtalelse**

Ud fra følgende betragtninger:

- In vitro-proteinbindingsdata tyder på, at eksponeringen for docetaxel er sammenlignelig for Taxotere og Docetaxel Teva Generics;

- Denne antagelse underbygges af ikke-kliniske data fra dyreforsøg;
- Hvad angår hjælpestoffernes sikkerhed, var man af den opfattelse, at de andre hjælpestoffer povidon K-12 og HP-b-CD anvendes i andre lægemidler til intravenøs brug, og at de derfor tidligere er blevet anvendt til mennesker.

anbefalede CHMP udstedelse af en markedsføringstilladelse, for hvilken produktresuméet, mærkningen og indlægssedlen bevares i henhold til de endelige udgaver, der blev fastlagt under koordinationsgruppens procedure som nævnt i bilag III for Docetaxel Teva Generics og relaterede navne (se bilag I).