

## **Bijlage II**

*Wetenschappelijke conclusies en redenen voor positief advies opgesteld door het Europees Geneesmiddelenbureau*

## Wetenschappelijke conclusies

### Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Docetaxel Teva Generics (zie bijlage I)

Docetaxel (N-Debenzoyl-N-tert-butoxycarbonyl-10-deacetyl taxol) is een semi-synthetisch taxaan met een cytotoxische anti-neoplastische activiteit. Aangezien de farmaceutische vorm van Docetaxel Teva Generics (poeder voor oplossing voor infusie) afwijkt van het referentieproduct (concentraat voor oplossing voor infusie), is overeenkomstig Richtlijn 2001/83/EG, artikel 10, lid 3, een hybride aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen ingediend voor Docetaxel Teva Generics 20 mg/80 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie, 20 mg en 80 mg.

Het referentieproduct is Taxotere, concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor infusie (20 mg en 80 mg), van Sanofi-Aventis Frankrijk. Dit referentieproduct werd goedgekeurd door middel van de gecentraliseerde procedure en is sinds november 1995 in Europa in de handel.

De referentieformulering van Docetaxel Teva Generics is niet dezelfde als die van het referentieproduct aangezien er een ander excipiëns wordt gebruikt. De referentieformulering bevat polysorbaat 80 als excipiëns, terwijl de generieke formulering povidon K12, hydroxypropylbetadex (HP-b-CD) en glucosemonohydraat als excipiëntia bevat.

De excipiëntia polysorbaat 80 in Taxotere en HP-b-CD en povidon K12 in Docetaxel Teva Generics hebben als functie docetaxel oplosbaar te maken om een oplossing voor infusie te verkrijgen die stabiel is bij bewaring, en te voorkomen dat de werkzame verbinding aan de wanden van de verpakking plakt of neerslaat tijdens bewaring, tijdens de verdunning tot infusie en tijdens de initiële infusieprocedure. Na infusie zijn het werkzame bestanddeel en de excipiëntia sterk verdund in het plasma van de patiënt.

Tijdens de gedecentraliseerde procedure was de referentielidstaat van mening dat er op basis van de door de aanvrager overgelegde gegevens over in-vitro-eiwitbinding na infusie geen verschillen met betrekking tot ongebonden en aan eiwit gebonden docetaxel te verwachten zijn. Deze aanname wordt ondersteund door de overgelegde gegevens over het gebruik bij dieren. Uit de gecombineerde gegevens kwam sterk naar voren dat de blootstelling aan docetaxel die werd bereikt met Taxotere vergelijkbaar was met die van Docetaxel Teva Generics. Het generieke principe houdt in dat onder dergelijke omstandigheden van vergelijkbare blootstelling geen verschil in de werkzaamheid en veiligheid van de werkzame stof (docetaxel) te verwachten is. De referentielidstaat was in dit verband van mening dat het feit dat er een andere methodologie werd toegepast om neerslag van docetaxel in de infusiezak (d.w.z. het gebruik van HP-b-CD-aggregaten en povidon K-12 in het geval van Docetaxel Teva Generics in plaats van polysorbaatmicellen in het geval van Taxotere) te voorkomen, geen afbreuk doet aan deze conclusie van vergelijkbare werkzaamheid, aangezien deze conclusie gebaseerd is op de laatste blootstelling van de identieke werkzame stof (docetaxel) in beide formuleringen.

Met betrekking tot de veiligheid van de excipiëntia oordeelde de referentielidstaat dat de verschillende excipiëntia povidon K12 en HP-b-CD ook in andere geneesmiddelen voor intraveneus gebruik worden toegepast en dus eerder bij mensen zijn toegepast. Het achterwege blijven van problemen in verband met de veiligheid door het gebruik van deze excipiëntia werd ook ondersteund door gegevens over het gebruik bij dieren. De referentielidstaat was derhalve van mening dat de overgelegde in-vitrogegevens, ondersteund door de FK- en FD-gegevens met betrekking tot dieren, voldoende zijn om vergelijkbaar in-vivogedrag aan te tonen.

Volgens de bezwaar makende betrokken lidstaat waren de overgelegde in-vitrogegevens echter onvoldoende om vergelijkbaar in-vivogedrag aan te tonen. De bezorgdheid werd geuit dat de formuleringen (cyclodextrinecomplexen versus traditionele micellen) van elkaar verschillen en dat deze generieke docetaxelformulering nooit aan mensen was toegediend.

De bezwaar makende betrokken lidstaten waren van oordeel dat de formulering van Docetaxel Teva Generics niet gelijk is aan het referentieproduct aangezien er een ander excipiëns wordt gebruikt. De micel die polysorbaat vormt in het referentieproduct, wordt in Docetaxel Teva Generics vervangen door een cyclodextrinederivaat, dat een andere vorm van interactie met de werkzame stof heeft. Aangezien de formulering van Docetaxel Teva Generics anders is dan die van het referentieproduct, kunnen andere afgifte-eigenschappen en een ander in-vivo-farmacokinetisch profiel niet worden uitgesloten. Het verschil in samenstelling is te uitgesproken om tot de conclusie te kunnen komen dat dit verschil geen in-vivo-effect zal hebben. De door de aanvrager overgelegde gegevens werden niet toereikend geacht om te stellen dat sprake is van vergelijkbaarheid, en aangezien het een nieuwe complexe formulering betreft, werden klinische gegevens noodzakelijk geacht. Kortom, er kon geen goedkeuring worden aanbevolen tenzij de aanvrager vergelijkbare in-vivo-FK-profielen bij mensen kon aantonen. Tot op heden is er bij mensen geen onderzoek gedaan met deze nieuwe formulering. Een bio-equivalentieonderzoek voorafgaand aan de verlening van de vergunning voor het in de handel brengen zou dus als bijkomend voordeel hebben dat een dergelijk onderzoek in ieder geval enig vertrouwen in de veiligheid zou bieden.

De beoordeling heeft tot doel duidelijk te maken of systemische blootstelling aan docetaxel van Taxotere gelijk is aan die aan docetaxel van Docetaxel Teva Generics. Er wordt verondersteld dat, indien er voldoende vertrouwen wordt geboden dat systemische blootstelling aan het werkzame bestanddeel van de innovator Taxotere gelijk is aan die van Docetaxel Teva Generics, de veiligheid en werkzaamheid van docetaxel dan ook gelijk zullen zijn. Het voornaamste punt van discussie was derhalve of de vrije fractie onmiddellijk na infusie van Taxotere en van Docetaxel Teva Generics dezelfde is en of de afgifte van docetaxel van de Taxoteremicellen in voldoende mate vergelijkbaar is met die van de HP-b-CD in Docetaxel Teva Generics. Verder werd de deugdelijkheid van de overgelegde gegevens over het gebruik bij dieren en van de mate van extrapolatie van de in-vitrogegevens naar de in-vivosituatie beoordeeld.

In zijn reacties op de verwijzingslijst met openstaande kwesties (LoOI) ging de aanvrager op deze kwesties in, zoals hieronder beschreven:

- De voorgestelde formulering is in voldoende mate gerechtvaardigd (gericht op het verkrijgen van vergelijkbare blootstelling aan docetaxel, terwijl de aanvrager geen aanspraak maakt op een verbeterde baten-risicoverhouding).
- De farmaceutische kwaliteit van Docetaxel Teva Generics is vergelijkbaar met die van Taxotere.
- Gegevens over moleculaire modellering waarin de betrekkelijk zwakke affiniteit voor HP-b-CD en de hoge bindingsaffiniteit voor plasma-eiwitten worden beschreven, wijzen erop dat plasma-eiwitbinding de drijvende kracht is voor de afgifte van docetaxel in de bloedsomloop en dat HP-b-CD hierbij geen of slechts een klein rol speelt. De gezamenlijke werkgroep Kwaliteit acht het aangetoond dat docetaxel in de formulering van Docetaxel Teva Generics wordt omgeven door een aantal cyclodextrinemoleculen en dus eerder een exclusiecomplex is dan een inclusiecomplex, met verwachte zwakke interactiekrachten tussen de docetaxel- en de cyclodextrinemoleculen.
- Gegevens over in-vitro-eiwitbinding die tijdens de initiële procedure, de CMD(h)-verwijzingsprocedure en de huidige CHMP-verwijzingsprocedure werden overgelegd, wezen

erop dat het dissociatiepatroon en de eiwitbinding in klinisch relevante concentraties voor docetaxel van Docetaxel Teva Generics gelijk zijn aan die van Taxotere.

- Tijdens de tweede ronde van deze verwijzing werd duidelijk gemaakt dat het zeer onwaarschijnlijk is dat micellen van polysorbaat 80 tot drie uur na infusie van Taxotere in het bloed aanwezig blijven, met een mogelijk effect op de farmacokinetische eigenschappen van Docetaxel. De aanvrager voerde dwingende argumenten aan om te stellen dat de kritische micelconcentratie (CMC) in plasma veel hoger is dan de vaak gerapporteerde CMC in water van 0,012 mM. Door deze verhoogde CMC is het minder waarschijnlijk dat er polysorbaatmicellen in de bloedsomloop aanwezig zijn, zelfs zeer kort na infusie. Bovendien zijn micellen van polysorbaat 80 zeer instabiel en verdwijnen ze snel als gevolg van hydrolyse en metabolisme door plasma-carboxyesterase. Uit gepubliceerde gegevens blijkt dat de concentratie polysorbaat 80 na infusie van Taxotere bij patiënten tijdens infusie onmiddellijk daalt tot onder de CMC in plasma. Derhalve blijkt er geen sprake te zijn van een putatieve toegenomen vrije fractie van docetaxel door micellen van polysorbaat 80, waardoor deze dus niet relevant is voor de huidige situatie.
- Het ontbreken van een relevant effect komt overeen met in-vitrogegevens die in het kader van deze aanvraag zijn overgelegd, waarbij in een rechtstreekse vergelijking bij Taxotere geen verschil in vrije docetaxel ten opzichte van verdunningsfactoren werd waargenomen. Bij Docetaxel Teva Generics werd het ontbreken van een effect ook waargenomen. De resultaten van de in-vitro-onderzoeken kunnen nu geacht worden overeen te stemmen met de huidige verwachtingen op basis van grondige evaluatie van de beschikbare fysicochemische gegevens aangaande dit onderwerp, zoals opgenomen in de reacties op de LoOI.
- Ondersteunende FD- en FK-gegevens werden ontleend aan modellen bij dieren en wijzen op vergelijkbaarheid met betrekking tot de farmacokinetica (rat, aap), de farmacodynamiek en de toxicologische parameters van docetaxel.
- De excipiëntia povidon K-12 en HP- $\beta$ -CD die in Docetaxel Teva Generics worden toegepast maar die niet in Taxotere worden gebruikt, zijn bekend van andere geneesmiddelen en er worden geen problemen in verband met de veiligheid verwacht. Deze aanname wordt ook ondersteund door gegevens over gebruik bij dieren.
- De beoordeling voor deze Docetaxel Teva Generics is in overeenstemming met eerdere toepassingen voor generieke docetaxelproducten, waarbij bekende maar andere excipiëntia werden toegepast.

De aanvrager werd uitgenodigd op 15 februari 2011 een mondelinge toelichting voor het CHMP bij te wonen om zijn standpunt met betrekking tot de in zijn reacties gepresenteerde argumenten te verdedigen.

Een van punten die de aanvrager benadrukte, was dat de beoordeelde gegevens van Loos et al. geen veranderingen in de vrije fractie voor klinisch relevante in-vitro-concentratiebereiken ondersteunen. Er werd ook verder bewijs gepresenteerd waaruit blijkt dat de klinische gegevens over de vrije fractie tijdens infusie geen voorbijgaand effect op de vrije fractie ondersteunen (Acharya et al., 2004).

De gegevens uit de door de aanvrager overgelegde literatuur in overweging nemende werd er door enkele leden van het CHMP echter op gewezen dat volgens de gegevens van Wang et al. (2010), de CMC van polysorbaat 80 in de plasma-eiwitconcentratie bij mensen niet substantieel hoger was dan het door Webster et al. (1997) gerapporteerde klinisch relevante bereik van post-infusieconcentraties polysorbaat 80 (van Taxotere). De noodzaak van gegevens over gebruik bij mensen werd ook besproken – waarbij de nadruk werd gelegd op ten minste de eerste drie uur, aangezien in-vitrogegevens geen voorspelling bieden over de afgifte in het bloed bij mensen.

Alle beschikbare informatie in het geval van Docetaxel Teva Generics, d.w.z. de gegevens van de aanvrager, het ondersteunende bewijs uit de literatuur, alsook de tijdens de mondelinge toelichting gepresenteerde argumenten, in overweging nemende, was de meerderheid van het CHMP evenwel van mening dat door de aanvrager voldoende vertrouwen werd geboden dat systemische blootstelling aan het werkzame bestanddeel van de innovator Taxotere gelijk is aan die van Docetaxel Teva Generics en dat de veiligheid en werkzaamheid van docetaxel dan ook gelijk zullen zijn. De baten-risicoverhouding voor Docetaxel Teva Generics is derhalve positief.

## **Redenen voor het positieve advies**

Overwegende dat

- de gegevens over in-vitro-eiwitbinding erop wijzen dat de blootstelling aan docetaxel die met Taxotere werd bereikt, vergelijkbaar is met die van Docetaxel Teva Generics;
- deze aanname wordt ondersteund door de niet-klinische gegevens over gebruik bij dieren;
- met betrekking tot de veiligheid van de excipiëntia werd geoordeeld dat de verschillende excipiëntia povidon K12 en HP-b-CD ook in andere geneesmiddelen voor intraveneus gebruik worden toegepast en dus eerder bij mensen zijn toegepast,

adviseert het CHMP toekenning van de vergunning voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter gelijk blijven aan de definitieve versies die tijdens de procedure van de coördinatiegroep werden vastgelegd, zoals aangegeven in bijlage III voor Docetaxel Teva Generics en verwante namen (zie bijlage I).