

Aneks II

***Wnioski naukowe i podstawy do wydania pozytywnej opinii
przedstawione przez Europejską Agencję Leków***

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej preparatu Docetaxel Teva Generics (patrz Aneks I)

Docetaksel (N-debenzoilo-N-tert-butoksykarbonylo-10-deacetylo taksol) to półsyntetyczny taksan o działaniu cytotoksycznym i przeciwnowotworowym. Ponieważ postać farmaceutyczna preparatu Docetaxel Teva Generics (proszek do sporządzania roztworu do infuzji) jest inna niż produktu referencyjnego (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), złożono wniosek łączony o dopuszczenie do obrotu preparatu Docetaxel Teva Generics 20 mg /80 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, zgodnie z dyrektywą 201/83/WE, art. 10 ust. 3.

Produktem referencyjnym jest Taxotere, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji (20 mg i 80 mg) firmy Sanofi-Aventis France. Ten produkt referencyjny został zatwierdzony w drodze procedury centralnej i znajduje się w obrocie rynkowym w Europie od listopada 1995 r.

Preparat Docetaxel Teva Generics nie jest taki sam jak produkt referencyjny, ponieważ zawiera inne substancje pomocnicze. Substancją pomocniczą w preparacie referencyjnym jest polisorbata 80, natomiast preparat odtwórczy zawiera powidon K12, hydroksypropylobetadeks (HP-b-CD) i glukozę jednowodną jako substancje pomocnicze.

Funkcją substancji pomocniczych, polisorbata 80 w preparacie Taxotere i HP-b-CD i powidonu K12 w preparacie Docetaxel Teva Generics jest poprawa rozpuszczalności docetakselu w celu sporządzenia roztworu do infuzji, który będzie stały podczas przechowywania i zabezpieczenie przed przyleganiem substancji czynnej do ścian zbiornika lub jej wytrącania podczas przechowywania, rozcieńczania do roztworu do infuzji i na początku wykonywania wlewu. Po wlewie składnik czynny i substancje pomocnicze są mocno rozcieńczone w osoczu pacjenta.

Podczas procedury zdecentralizowanej referencyjne państwo członkowskie twierdziło, że na podstawie danych dotyczących wiązania z białkami w warunkach *in vitro*, przedstawionych przez wnioskodawcę, nie należy spodziewać się różnic w odniesieniu do docetakselu niezwiązanego i związanego z białkami po wlewie. Założenie to znajduje poparcie w przedstawionych wynikach badań na zwierzętach. Uznano, iż wszystkie dane rozpatrzone łącznie wskazują wyraźnie na to, że ekspozycja na docetaksel uzyskana po podaniu preparatu Taxotere i preparatu Docetaxel Teva Generics jest porównywalna. Jako zasadę w odniesieniu do leku odtwórczego przyjmuje się, że przy spełnieniu warunku porównywalnej ekspozycji nie przewiduje się różnic dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w związku ze stosowaniem substancji czynnej (docetakselu). W związku z tym, zdaniem referencyjnego państwa członkowskiego, fakt, że zastosowano inną metodologię w celu uniknięcia wytrącania docetakselu w torbie infuzyjnej (tzn. zastosowanie agregatów HP-b-CD i powidonu K12 w przypadku preparatu Docetaxel Teva Generics zamiast polisorbata wykorzystanego w preparacie Taxotere), nie przeszkadza w wysnuciu wniosku o porównywalnej skuteczności, ponieważ wniosek ten jest oparty na ostatecznej ekspozycji na identyczną substancję czynną – docetaksel – w obu preparatach.

W odniesieniu do bezpieczeństwa związanego z substancjami pomocniczymi referencyjne państwo członkowskie uznało, że odmienne substancje pomocnicze – powidon K12 i HP-b-CD – są wykorzystywane w innych produktach leczniczych do stosowania dożylnego, a zatem były już stosowane u ludzi. Również dane pochodzące z badań na zwierzętach nie wskazują na problemy dotyczące bezpieczeństwa wynikające ze stosowania tych substancji pomocniczych. Referencyjne państwo członkowskie uznało więc, że przedstawione dane *in vitro* znajdujące poparcie w danych

farmakokinetycznych i farmakodynamicznych z badań na zwierzętach są wystarczające, aby wykazać porównywalne zachowanie w warunkach in vivo.

Jednak zdaniem sprzeciwiającego się zainteresowanego państwa członkowskiego przedstawione dane in vitro są niewystarczające, aby wykazać podobne zachowanie w warunkach in vivo. Zgłoszono zastrzeżenia, że preparaty są różne (kompleksy cyklodekstryny w porównaniu z tradycyjnymi micelami) i że odtwórczy preparat docetakselu nigdy nie był podawany ludziom.

Sprzeciwiające się zainteresowane państwo członkowskie twierdziło, że preparat Docetaxel Teva Generics nie jest równoważny z lekiem oryginalnym, ponieważ zastosowano inne substancje pomocnicze. Micele tworzące polisorbát zastosowane w leku oryginalnym są zamienione na pochodną cyklodekstryny w preparacie Docetaxel Teva Generics, która ma inną postać interakcji z substancją czynną. Ponieważ preparat Docetaxel Teva Generics różni się od leku oryginalnego, nie można wykluczyć, że cechy uwalniania i profil farmakokinetyczny w warunkach in vivo będą inne. Różnica w składzie preparatu jest zbyt duża, by twierdzić, że nie będzie ona miała znaczenia in vivo. Uznano, że dane przedstawione przez wnioskodawcę są niewystarczające do potwierdzenia podobieństwa i skoro jest to nowy złożony preparat, uznano, że niezbędne są dane kliniczne. Podsumowując, nie można zalecić zatwierdzenia wniosku, dopóki wnioskodawca nie będzie w stanie przedstawić porównywalnych profili farmakokinetycznych in vivo u ludzi. Do chwili obecnej nie przeprowadzono badania z udziałem ludzi dotyczącego oceny tego nowego preparatu. Dodatkową korzyścią badania dotyczącego równoważności biologicznej przed przyznaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu byłoby przedstawienie jakiegokolwiek zapewnienia w odniesieniu do bezpieczeństwa.

Celem oceny było wyjaśnienie, czy ekspozycja układowa na docetaksel zawarty w preparatach Taxotere i Docetaxel Teva Generics jest taka sama. Zakłada się, że jeśli zostanie przedstawione wystarczające zapewnienie, iż ekspozycja układowa na składnik czynny preparatu innowacyjnego Taxotere i preparatu Docetaxel Teva Generics jest taka sama, wówczas można uznać, że bezpieczeństwo i skuteczność związane z docetakselem będą również takie same. Dlatego głównym punktem dyskusji była kwestia, czy wolna frakcja bezpośrednio po wlewie dla preparatów Taxotere i Docetaxel Teva Generics jest taka sama i czy docetaksel jest uwalniany z wystarczająco równą szybkością z miceli preparatu Taxotere i HP-b-CD preparatu Docetaxel Teva Generics. Ponadto oceniono wiarygodność przedstawionych danych z badań na zwierzętach i zakres ekstrapolacji danych in vitro na dane in vivo.

Wnioskodawca omówił te zagadnienia w odpowiedziach na listę nierozwiązanych problemów ustaloną podczas procedury arbitrażowej w poniżej omówiony sposób:

- Proponowany skład preparatu jest odpowiednio uzasadniony (celem było uzyskanie porównywalnej ekspozycji na docetaksel, natomiast wnioskodawca nie twierdzi, by stosunek korzyści do ryzyka był korzystniejszy).
- Jakość farmaceutyczna preparatu Docetaxel Teva Generics jest porównywalna z jakością preparatu Taxotere.
- Dane dotyczące budowy cząsteczkowej opisujące względnie niskie powinowactwo do HP-b-CD i wysokie powinowactwo do wiązania z białkami osocza wskazują, że wiązanie z białkami osocza będzie siłą napędową dystrybucji docetakselu we krwiobiegu, z nieznacznym, jeśli w ogóle się zdarzy, wpływem HP-b-CD. Zgodnie z opinią QWP uznano za dowiedzione, że docetaksel w preparacie Docetaxel Teva Generics jest otoczony przez wiele cząsteczek cyklodekstryny – jest to więc raczej związek ekskluzywny, a nie inkluzywny, w przypadku którego przewiduje się słabą siłę interakcji pomiędzy docetakselem i cząsteczkami cyklodekstryny.
- Dane dotyczące wiązania z białkami w warunkach in vitro przedstawione w czasie wstępnej procedury, procedury arbitrażowej CMD(h) i obecnej procedury arbitrażowej CHMP wskazały,

że model dysocjacji i wiązanie z białkami dla docetakselu z preparatów Docetaxel Teva Generics i Taxotere są podobne w stężeniach istotnych klinicznie.

- W drugiej turze przedmiotowej procedury arbitrażowej wyjaśniono, że jest bardzo mało prawdopodobne, by micelle polisorbátu 80 pozostały obecne przez 3 godziny po wlewie preparatu Taxotere, co mogłoby mieć wpływ na farmakokinetykę preparatu Docetaxel. Wnioskodawca przedstawił nieodparte argumenty na poparcie faktu, że krytyczne stężenie micelarne (CMC) w osoczu jest o wiele wyższe niż często podawane CMC w wodzie równe 0,012 mM. To podwyższone CMC sprawia, że prawdopodobieństwo, iż micelle polisorbátu będą naprawdę obecne w krwiobiegu nawet w bardzo krótkim czasie po wlewie, jest mniejsze. Ponadto micelle polisorbátu 80 są bardzo nietrwałe i szybko znikną z powodu hydrolizy i metabolizmu przez karboksyesterazy obecne w osoczu. Dane z piśmiennictwa wskazują, że stężenie polisorbátu 80 po wlewie preparatu Taxotere u aktualnie leczonych pacjentów obniża się do poziomu poniżej krytycznego stężenia micelnego w osoczu bezpośrednio w czasie wlewu. Dlatego wydaje się, że domniemana zwiększona wolna frakcja docetakselu przez micelle polisorbátu 80 nie występuje, a zatem nie ma znaczenia w bieżącej sytuacji.
- Brak znaczącego wpływu jest zgodny z danymi pochodzącymi z badań in vitro przedstawionymi w ramach tego wniosku, w których przy porównaniu jeden do jednego nie obserwowano różnic w zakresie wolnej frakcji docetakselu dotyczących czynników rozpuszczania dla preparatu Taxotere i taki sam brak wpływu odnotowano w przypadku preparatu Docetaxel Teva Generics. Obecnie można uznać, że wyniki badań in vitro są zgodne z aktualnymi oczekiwaniami na podstawie dokładnej oceny dostępnych danych fizykochemicznych dotyczących tego zagadnienia, co zostało dostarczone w odpowiedzi na listę nierozstrzygniętych problemów z przedmiotowej procedury arbitrażowej.
- Pomocnicze dane farmakodynamiczne i farmakokinetyczne uzyskane z modeli zwierzęcych wskazują na porównywalne właściwości farmakokinetyczne (szczury, małpy), farmakodynamiczne i toksykologiczne docetakselu.
- Substancje pomocnicze, powidon K12 i HP- β -CD, zastosowane w preparacie Docetaxel Teva Generics, lecz nie w preparacie Taxotere, są znane z innych produktów leczniczych i nie przewiduje się żadnych problemów w zakresie bezpieczeństwa. Założenie to znajduje poparcie w danych pochodzących z badań na zwierzętach.
- Ocena preparatu Docetaxel Teva Generics jest zgodna z wcześniejszymi wnioskami dotyczącymi produktów odtwórczych zawierających docetaksel, w których stosowano znane, ale odmienne substancje pomocnicze.

Wnioskodawca został poproszony o przedstawienie wyjaśnień ustnych przed CHMP w dniu 15 lutego 2011 r. w celu obrony swojego stanowiska w związku z argumentami przedstawionymi w odpowiedziach.

Wnioskodawca zwrócił między innymi uwagę na to, że przegląd danych Loosa i wsp. nie wskazuje na zmiany w wolnej frakcji w klinicznie istotnym zakresie stężeń w warunkach in vitro. Przedstawiono także inne dowody na to, że dane kliniczne dotyczące wolnej frakcji w czasie wlewu nie wskazują na żadne przemijające wpływy na tę frakcję (Acharya i wsp., 2004).

Biorąc jednak pod uwagę dane z piśmiennictwa przedstawione przez wnioskodawcę, niektórzy członkowie CHMP zwrócili uwagę, że zgodnie z danymi Wanga i wsp. (2010) CMC polisorbátu 80 w środowisku protein osocza ludzkiego nie było znacząco większe od klinicznie istotnego zakresu stężeń polisorbátu 80 po wlewie (po podaniu preparatu Taxotere), podanego przez Webstera i wsp. (1997). Omówiono także konieczność przedstawienia danych dotyczących ludzi w odniesieniu do co najmniej pierwszych 3 godzin, jako że dane in vitro nie pozwalają na przewidzenie szybkości uwalniania we krwi ludzkiej.

Niemniej jednak, biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane dotyczące preparatu Docetaxel Teva Generics, tzn. dane wnioskodawcy, przedstawione na poparcie dowody z piśmiennictwa oraz argumenty przedstawione w czasie wyjaśnień ustnych, większość członków CHMP uznała, że wnioskodawca dostarczył wystarczające zapewnienie, iż ekspozycja układowa na składnik czynny dla innowacyjnego produktu Taxotere i preparatu Docetaxel Teva Generics jest naprawdę taka sama, a zatem bezpieczeństwo i skuteczność związane z docetakselem będą również takie same. Stosunek korzyści do ryzyka dla preparatu Docetaxel Teva Generics jest więc korzystny.

Podstawy do wydania pozytywnej opinii

Zważywszy, że:

- Dane dotyczące wiązania z białkami w warunkach in vitro wskazują na porównywalną ekspozycję na docetaksel, uzyskaną po podaniu preparatów Taxotere i Docetaxel Teva Generics.
- Założenie to znajduje potwierdzenie w danych pochodzących z nieklinicznych badań na zwierzętach.
- W odniesieniu do bezpieczeństwa związanego z substancjami pomocniczymi uznano, że odmienne substancje pomocnicze – powidon K12 i HP-b-CD – są wykorzystywane w innych produktach leczniczych do stosowania dożylnego, a zatem były już wcześniej stosowane u ludzi.

CHMP zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w którym charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta pozostają zgodne z ostateczną wersją ustaloną podczas procedury grupy koordynacyjnej, zamieszczoną w Aneksie III dla preparatu Docetaxel Teva Generics i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I).