

## **Príloha II**

***Vedecké závery a odôvodnenie pozitívneho stanoviska predložené  
Európskou agentúrou pre lieky***

## Vedecké závery

### Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Docetaxel Teva Generics (pozri prílohu I)

Docetaxel (N-debenzoyl-N-tert-butoxykarbonyl-10-deacetyl taxol) je polosyntetický taxán s cytotoxickým antineoplastickým účinkom. Keďže lieková forma lieku Docetaxel Teva Generics (prášok na infúzny roztok) sa odlišuje od liekovej formy referenčného produktu (koncentrát na infúzny roztok), bola podľa smernice 83/2001/ES, článok 10 ods. 3, predložená hybridná žiadosť o povolenie na uvedenie na trh pre liek Docetaxel Teva Generics 20 mg/80 mg, prášok a rozpúšťadlo na infúzny roztok, 20 mg a 80 mg.

Referenčným produktom je liek Taxotere od spoločnosti Sanofi-Aventis France, koncentrát a rozpúšťadlo na infúzny roztok (20 mg a 80 mg). Tento referenčný produkt bol schválený na základe centralizovaného postupu a v Európe bol uvedený na trh v novembri 1995.

Zmes Docetaxel Teva Generics nie je rovnaká ako referenčný produkt, pretože sa používa iná pomocná látka. Referenčná zmes obsahuje pomocnú látku polysorbát 80, kým generická zmes obsahuje pomocné látky povidón K12, hydroxypropylbetadex (HP-b-CD) a monohydrát glukózy.

Úlohou pomocných látok, polysorbátu 80 v lieku Taxotere a HP-b-CD a povidónu K12 v lieku Docetaxel Teva Generics, je rozpustiť docetaxel na vytvorenie infúzneho roztoku, ktorý je pri uchovávaní stabilný, a zabrániť, aby sa účinná zlúčenina lepila k stenám balenia alebo aby sa zrazila počas uchovávania, počas riedenia na infúzny roztok a počas podávania infúzie. Účinná látka a pomocné látky sú po infúzii v plazme pacienta značne zriedené.

Referenčný členský štát dospel počas decentralizovaného postupu k názoru, že na základe údajov o väzbe na proteíny in vitro, ktoré predložil žiadateľ, sa nepredpokladajú nijaké rozdiely pri nenaviazanom docetaxeli a docetaxeli naviazanom na proteíny po infúzii. Predložené údaje v prípade zvierat podporujú tento predpoklad. Všetky komplexne posúdené údaje sa považovali za výrazný dôkaz porovnateľnej expozície docetaxelu z liekov Taxotere a Docetaxel Teva Generics. Generický princíp znamená, že za podmienok porovnateľnej expozície sa nepredpokladá nijaký rozdiel v účinnosti a bezpečnosti účinnej látky (docetaxel). Referenčný členský štát teda dospel k názoru, že použitie odlišnej metodológie na zabránenie zrazeniu docetaxelu v infúznom vaku (t. j. použitie zhlukov HP-b-CD a povidónu K-12 v prípade lieku Docetaxel Teva Generics namiesto polysorbátových micel v prípade lieku Taxotere) neoslabuje záver o porovnateľnej účinnosti, pretože je založený na konečnej expozícii rovnakej účinnej látke, docetaxelu, v oboch zmesiach.

Pokiaľ ide o bezpečnosť pomocných látok, referenčný členský štát predpokladal, že v iných liekoch na intravenózne použitie sa používajú rôzne pomocné látky, povidón K12 a HP-b-CD, ktoré sa použili aj v prípade ľudí. Neprítomnosť problémov týkajúcich sa bezpečnosti, ktoré by boli zapríčinené týmito pomocnými látkami, podporujú aj údaje v prípade zvierat. Referenčný členský štát preto dospel k názoru, že predložené údaje in vitro podporené farmakokinetickými a farmakodynamickými údajmi v prípade zvierat sú dostatočné na preukázanie porovnateľnej reakcie in vivo.

Podľa namietajúceho zúčastneného členského štátu však predložené údaje in vitro nie sú dostatočné na preukázanie podobnej reakcie in vivo. Boli vyjadrené výhrady, že zmesi (cyklodextrínové komplexy vs. tradičné micely) sú odlišné a že táto generická docetaxelová zmes nebola nikdy podaná človeku.

Namietajúce zúčastnené členské štáty argumentovali, že zmes Docetaxel Teva Generics nezodpovedá pôvodnému lieku, pretože sa použila iná pomocná látka. Polysorbát vytvárajúci

micely použitý v pôvodnom lieku je v lieku Docetaxel Teva Generics zamenený za cyklodextrínový derivát, ktorý vytvára inú interakciu s liekovou látkou. Keďže zmes Docetaxel Teva Generics je iná ako pôvodný liek, nemožno vylúčiť odlišné charakteristiky uvoľňovania a farmakokinetický profil in vivo. Rozdiel v zložení je príliš výrazný na to, aby bolo možné vyvodiť záver, že in vivo nemôže mať nijaký vplyv. Údaje, ktoré predložil žiadateľ, sa nepovažujú za dostatočné na tvrdenie o podobnosti a keďže ide o novú komplexnú zmes, klinické údaje sa považujú za nevyhnutné. Schválenie by sa teda nemohlo odporučiť, ak žiadateľ nepreukáže porovnateľné farmakokinetické profily v prípade človeka in vivo. Dosiaľ sa neuskutočnila nijaká štúdia skúmajúca túto novú zmes v prípade človeka. Ďalším prínosom štúdie o bioekvivalencii pred vydaním povolenia na uvedenie lieku na trh by teda bolo poskytnutie aspoň určitého potvrdenia, pokiaľ ide o bezpečnosť.

Cieľom posudzovania bolo objasniť, či je systémová expozícia docetaxelu z liekov Taxotere a Docetaxel Teva Generics rovnaká. Predpokladá sa, že ak sa poskytne dostatočné potvrdenie rovnakej systémovej expozície účinnej zložke v prípade nového lieku Taxotere a lieku Docetaxel Teva Generics, bude rovnaká aj bezpečnosť a účinnosť docetaxelu. Hlavným bodom diskusie preto bolo, či je voľná frakcia bezprostredne po infúzii liekov Taxotere a Docetaxel Teva Generics rovnaká a či je miera uvoľňovania docetaxelu z micel lieku Taxotere a z HP-b-CD lieku Docetaxel Teva Generics v dostatočnej miere porovnateľná. Okrem toho posudzovala sa aj presvedčivosť predložených údajov v prípade zvierat a úroveň extrapolácie z údajov in vitro na situáciu in vivo.

Žiadateľ sa k týmto otázkam vyjadril vo svojich odpovediach na zoznam nevyriešených otázok (LoOI) v rámci konania, ako sa uvádza ďalej:

- Navrhnutá zmes je dostatočne odôvodnená (s cieľom dosiahnuť porovnateľnú expozíciu docetaxelu a žiadateľ si nenárokuje na lepší pomer prínosu a rizika).
- Farmaceutická kvalita lieku Docetaxel Teva Generics je porovnateľná s farmaceutickou kvalitou lieku Taxotere.
- Údaje z molekulárneho modelovania opisujúce relatívne slabú afinitu k HP-b-CD a vysoká väzbová afinita k plazmatickým proteínom naznačujú, že hybnou silou distribúcie docetaxelu v krvi bude väzba na plazmatické proteíny len s miernym – ak vôbec nejakým – účinkom HP-b-CD. Podľa pracovnej skupiny pre kvalitu sa preukázalo, že docetaxel v zmesi Docetaxel Teva Generics je obklopený niekoľkými molekulami cyklodextrínu, takže tento komplex sa vylúči a neukladá sa a medzi docetaxelom a molekulami cyklodextrínu sa predpokladajú slabé interakčné sily.
- Z údajov o väzbe na proteíny in vitro, ktoré sa predložili počas pôvodného postupu, postupu konania skupiny CMD(h) a súčasného postupu konania výboru CHMP, vyplýva, že vzorec disociácie a väzba na proteíny sú v prípade docetaxelu v liekoch Docetaxel Teva Generics a Taxotere podobné v klinicky významných koncentráciách.
- V druhom kole tohto konania sa ukázalo ako veľmi nepravdepodobné, že micely polysorbátu 80 sa vyskytujú 3 hodiny po infúzii lieku Taxotere a že majú možný vplyv na farmakokinetiku docetaxelu. Žiadateľ predložil presvedčivé argumenty, že hodnota CMC v plazme je oveľa vyššia ako často hlásená hodnota CMC vo vode 0,012 mM. V dôsledku tejto zvýšenej hodnoty CMC je menej pravdepodobné, že micely polysorbátu sa skutočne vyskytujú v krvi, dokonca veľmi krátko po infúzii. Micely polysorbátu 80 sú okrem toho veľmi nestále a rýchlo vymiznú v dôsledku hydrolýzy a metabolizmu prostredníctvom plazmatických karboxyesteráz. Z publikovaných údajov vyplýva, že koncentrácia polysorbátu 80 v dôsledku infúzie lieku Taxotere v prípade konkrétnych pacientov spadá pod kritickú micelárnu koncentráciu (CMC) v plazme už počas infúzie. Nezdá sa preto, že by sa vyskytovala predpokladaná zvýšená voľná frakcia docetaxelu v dôsledku micel polysorbátu 80, nie je teda relevantná pre danú situáciu.

- Neprítomnosť významného účinku je v súlade s údajmi in vitro získanými v rámci tejto žiadosti, keď sa na základe porovnania jednotlivých pacientov nezistil nijaký rozdiel, pokiaľ ide o voľný docetaxel vo vzťahu k faktorom riadenia pre liek Taxotere, a rovnaká neprítomnosť účinku sa pozorovala aj v prípade lieku Docetaxel Teva Generics. Ako sa uvádza v odpovediach na zoznam nevyriešených otázok v rámci konania, výsledky štúdií in vitro sú teraz v súlade so súčasnými predpokladmi založenými na dôkladnom vyhodnotení dostupných fyzikálno-chemických údajov, pokiaľ ide o túto tému.
- Zo živočíšnych modelov sa získali podporné farmakodynamické a farmakokinetické údaje, z ktorých vyplýva porovnateľnosť, pokiaľ ide o farmakokinetiku (potkany, opice) a farmakodynamiku docetaxelu a toxikologické parametre.
- Pomocné látky povidón K-12 a HP-b-CD, ktoré sa nachádzajú v lieku Docetaxel Teva Generics, ale nenachádzajú sa v lieku Taxotere, sú známe z iných liekov a nepredpokladajú sa nijaké problémy týkajúce sa bezpečnosti. Tento predpoklad potvrdzujú aj údaje v prípade zvierat.
- Hodnotenie lieku Docetaxel Teva Generics je v súlade s predchádzajúcimi žiadosťami pre generické produkty obsahujúce docetaxel, v ktorých sa nachádzajú známe, ale odlišné pomocné látky.

Žiadateľ bol vyzvaný, aby 15. februára 2011 pred výborom CHMP v rámci ústneho vysvetlenia obhájil svoje stanovisko v súvislosti s argumentmi predloženými v odpovediach.

Jeden z bodov, ktoré vyzdvihol žiadateľ, sa týka zistenia, že preskúmané údaje od Loosa a kol. nepodporujú predpoklad o zmenách vo voľnej frakcii nad klinicky významným rozsahom koncentrácií in vitro. Predložený bol aj ďalší dôkaz, že klinické údaje o voľnej frakcii počas infúzie nepodporujú predpoklad o dočasnom vplyve na voľnú frakciu (Acharya a kol., 2004).

Vzhľadom na údaje z literatúry, ktoré predložil žiadateľ, však niektorí členovia výboru CHMP poznamenali, že podľa údajov od Wanga a kol. (2010) nie je hodnota CMC polysorbátu 80, pokiaľ ide o koncentráciu vzhľadom na proteíny v ľudskej plazme, podstatne vyššia, ako je klinicky významný rozsah hladín polysorbátu 80 po infúzii (z lieku Taxotere), ktoré zistili Webster a kol. (1997). Diskutovalo sa aj o potrebe údajov v prípade ľudí – so zameraním najmenej na prvé 3 hodiny, pretože na základe údajov in vitro sa nedá predvídať miera uvoľňovania lieku v ľudskej krvi.

Vzhľadom na všetky dostupné informácie o lieku Docetaxel Teva Generics, t. j. údaje žiadateľa, predložené podporné dôkazy na základe literatúry, ako aj argumenty predložené v rámci ústneho vysvetlenia, však väčšina členov výboru CHMP dospela k názoru, že žiadateľ poskytol dostatočné potvrdenie skutočne rovnakej systémovej expozície účinnej látke v prípade nového lieku Taxotere a lieku Docetaxel Teva Generics, a preto bude rovnaká aj bezpečnosť a účinnosť docetaxelu. Pomer prínosu a rizika lieku Docetaxel Teva Generics je preto pozitívny.

## Odôvodnenie pozitívneho stanoviska

Kedže

- údaje o väzbe na proteíny in vitro poukazujú na porovnateľnú expozíciu docetaxelu pri použití liekov Taxotere a Docetaxel Teva Generics,
- tento predpoklad podporujú neklinické údaje v prípade zvierat,
- pokiaľ ide o bezpečnosť pomocných látok, usúdilo sa, že v iných liekoch na intravenózne použitie sa používajú odlišné pomocné látky, povidón K12 a HP-b-CD, použili sa teda predtým v prípade ľudí.

Výbor CHMP odporučil vydať povolenie na uvedenie lieku na trh, pre ktoré sú súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov ako konečné verzie vypracované počas postupu koordinačnej skupiny uvedené v prílohe III pre liek Docetaxel Teva Generics a súvisiace názvy (pozri prílohu I).