

## **Dodatek II**

***Znanstveni zaključki in podlaga za pozitivno mnenje, ki jih je predstavila  
Evropska agencija za zdravila***

# Znanstveni zaključki

## Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Docetaxel Teva Generics (glejte Dodatek I)

Docetaksel (N-debenzoil-N-terc-butoksikarbonil-10-deacetil taksol) je polsintezni taksan s citotoksičnim protineoplastičnim učinkom. Ker se farmacevtska oblika zdravila Docetaxel Teva Generics (prašek za raztopino za infundiranje) razlikuje od referenčnega zdravila (koncentrat za raztopino za infundiranje), je bila vloga za dovoljenje za promet z zdravilom Docetaxel Teva Generics 20 mg/80 mg, prašek in vehikel za raztopino za infundiranje, 20 mg in 80 mg predložena v obliki hibridne vloge v skladu s členom 10(3) Direktive 2001/83/ES.

Referenčno zdravilo je Taxotere, koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje (20 mg in 80 mg) družbe Sanofi-Aventis, Francija. Referenčno zdravilo je bilo odobreno s centraliziranim postopkom in je v Evropi v prometu od novembra 1995.

Formulacija zdravila Docetaxel Teva Generics ni enaka formulaciji referenčnega zdravila, saj je uporabljena drugačna pomožna snov. Referenčna formulacija kot pomožno snov vsebuje polisorbitat 80, medtem ko so pomožne snovi v generični formulaciji povidon K12, hidroksipropilbetadeks (HP-b-CD) in glukoza monohidrat.

Naloga pomožne snovi polisorbitat 80 v zdravilu Taxotere ter pomožnih snovi HP-b-CD in povidon K12 v zdravilu Docetaxel Teva Generics je raztapljanje docetaksela za pripravo raztopine za infundiranje, ki je stabilna pri shranjevanju, za preprečevanje prijemanja aktivne spojine na stene vsebnika ali preprečevanje obarjanja med shranjevanjem, redčenjem v infuzat in začetno infuzijo. Po infundiranju so zdravilna učinkovina in pomožne snovi v bolnikovi plazmi zelo razredčene.

Med decentraliziranim postopkom je referenčna država članica menila, da na podlagi predloženih podatkov predlagatelja o vezavi beljakovin in vitro po infundiranju ni pričakovati razlik med nevezanim docetakselom in docetakselom, vezanim na beljakovine. To domnevo podpirajo tudi predloženi podatki pri živalih. Skupno obravnavanje vseh podatkov naj bi jasno kazalo na primerljivost izpostavljenosti docetakselu pri zdravilu Taxotere in zdravilu Docetaxel Teva Generics. Načelo „generičnosti“ pomeni, da v primerljivih pogojih izpostavljenosti ni pričakovane nobene razlike v učinkovitosti in varnosti v zvezi z zdravilno učinkovino (docetaksel). V zvezi s tem je referenčna država članica menila, da dejstvo, da je za preprečevanje obarjanja docetaksela v infuzijski vrečki uporabljena drugačna metodologija (na primer uporaba agregatov HP-b-CD in povidona K-12 v primeru zdravila Docetaxel Teva Generics namesto micel polisorbata v primeru zdravila Taxotere), ne vpliva na sklepanje o primerljivi učinkovitosti, saj ta sklep temelji na končni izpostavljenosti enaki zdravilni učinkovini – v obeh formulacijah docetakselu.

Glede varnosti v zvezi s pomožnimi snovmi je referenčna država članica menila, da se pomožni snovi povidon K12 in HP-b-CD uporabljata tudi pri drugih zdravilih za intravensko uporabo ter sta tako že bili uporabljeni pri ljudeh. Odsotnost vprašanja glede varnosti zaradi teh pomožnih snovi so podprli tudi podatki pri živalih. Referenčna država članica je tako menila, da predloženi podatki in vitro, ki so jih potrdili tudi farmakokinetični/farmakodinamični podatki pri živalih, ustrezno dokazujejo primerljivo delovanje in vivo.

Vendar je ugovarjajoča zadevna država članica menila, da predloženi podatki in vitro niso zadostno dokazali podobnega delovanja in vivo. Izraženi so bili zadržki zaradi različnih formulacij (kompleksi ciklodekstrina proti klasičnim micelom) in da ta generična formulacija docetaksela še nikoli ni bila uporabljena pri ljudeh.

Ugovarjajoče zadevne države članice so trdile, da formulacija zdravila Docetaxel Teva Generics ni enakovredna originatorju, saj je uporabljena drugačna pomožna snov. Polisorbat, ki tvori micela, in se uporablja v originatorju, je v zdravilu Docetaxel Teva Generics zamenjan z derivatom ciklodekstrina, ki z zdravilno učinkovino medsebojno deluje na drugačen način. Ker je formulacija zdravila Docetaxel Teva Generics drugačna od originatorja, ni mogoče izključiti drugačnih značilnosti sproščanja in farmakokinetičnega profila in vivo. Razlika v sestavi je preveč izrazita za sklepanje, da zaradi razlik ne bi prišlo do učinka in vivo. Podatki, ki jih je predložil predlagatelj, niso ustrezno utemeljili podobnosti, in ker je to nova kompleksna formulacija, so ocenili, da so potrebni klinični podatki. Tako odobritve ni mogoče priporočiti, dokler predlagatelj ne dokaže primerljivih farmakokinetičnih profilov in vivo pri ljudeh. Doslej pri ljudeh ni bila izvedena nobena študija z novo formulacijo. Dodatna prednost študije biološke enakovrednosti pred odobritvijo dovoljenja za promet z zdravilom bi bila tudi v tem, da bi takšna študija dala vsaj neke vrste potrditev glede varnosti.

Cilj ocenjevanja je bil ugotoviti, ali je sistemska izpostavljenost docetakselu iz zdravila Taxotere in zdravila Docetaxel Teva Generics enaka. Domneva se, da bosta ob predložitvi ustrezne potrditve, da je sistemska izpostavljenost zdravilni učinkovini pri inovatorskem zdravilu Taxotere in zdravilu Docetaxel Teva Generics enaka, enaki tudi varnost in učinkovitost v zvezi z docetakselom. Tako je razprava potekala predvsem v zvezi s vprašanjem, ali je prosta frakcija takoj po infuziji zdravila Taxotere in zdravila Docetaxel Teva Generics enaka in ali se docetaksel iz micel zdravila Taxotere in iz HP-b-CD zdravila Docetaxel Teva Generics sprošča s približno enako hitrostjo. Ocenjena je bila tudi trdnost predloženih podatkov pri živalih in stopnja ekstrapolacije iz podatkov in vitro v situacijo in vivo.

Predlagatelj je ta vprašanja obravnaval v odgovorih na seznam odprtih vprašanj iz napotitve, kot je navedeno v nadaljevanju:

- Predlagana formulacija je ustrezno utemeljena (s ciljem doseči primerljivo izpostavljenost docetakselu, pri čemer predlagatelj ne navaja izboljšane razmerja med koristmi in tveganji).
- Farmacevtska kakovost zdravila Docetaxel Teva Generics je primerljiva farmacevtski kakovosti zdravila Taxotere.
- Podatki molekularnega modeliranja opisujejo relativno nizko afiniteto za HP-b-CD in visoko afiniteto vezave na beljakovine v plazmi, kar kaže, da bo vezava na beljakovine v plazmi gonilna sila porazdelitve docetaksela v krvnem obtoku, pri čemer bo učinek HP-b-CD zelo majhen ali ga sploh ne bo. Delovna skupina za kakovost je menila, da je bilo dokazano, da je docetaksel v formulaciji zdravila Docetaxel Teva Generics obkrožen s številnimi molekulami ciklodekstrina, kar pomeni, da je bolj izključevalni kompleks in ne vključevalni kompleks, pri čemer naj bi bilo med docetakselom in molekulami ciklodekstrina le šibko medsebojno delovanje.
- Podatki o vezavi in vitro na beljakovine, ki so bili predloženi v prvotnem postopku, med napotitvenim postopkom Usklajevalne skupine za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (CMD(h)) in trenutno potekajočim napotitvenim postopkom v CHMP so pokazali, da je vzorec disociacije in vezave na beljakovine pri docetakselu iz zdravila Docetaxel Teva Generics in zdravila Taxotere pri klinično pomembnih koncentracijah podoben.
- V drugem krogu te napotitve je bilo razkrito, da ni zelo verjetno, da bi miceli polisorbata 80 ostali prisotni tri ure po infundiranju zdravila Taxotere, kar bi lahko vplivalo na farmakokinetiko docetaksela. Predlagatelj je predložil prepričljive argumente, da je vrednost CMC v plazmi precej višja kot CMC v vodi, ki je 0,012 mM in o kateri se pogosto poroča. Zaradi te povečane vrednosti CMC je verjetnost, da so miceli polisorbata dejansko prisotni

v krvnem obtoku, tudi zelo kratek čas po infuziji, zelo majhna. Poleg tega so miceli polisorbata 80 zelo nestabilni in bodo zaradi hidrolize in presnavljanja plazemske karboksiesteraze hitro izginili. Objavljeni podatki kažejo, da koncentracija polisorbata 80 po infuziji zdravila Taxotere pri resničnih bolnikih takoj po infundiranju pade pod mejo kritične koncentracije micelov (CMC) v plazmi. Tako kaže, da domnevno povečani delež proste frakcije docetaksela zaradi micelov polisorbata 80 ni prisoten in posledično ni pomemben za dejansko stanje.

- Odsotnost pomembnih učinkov je v skladu s podatki in vitro, pridobljenimi v tej vlogi, pri čemer ni bilo odkritih nobenih razlik pri primerjavi prostega docetaksela v zvezi z dejavniki redčenja pri zdravilu Taxotere, podobna odsotnost učinka pa je bila opažena tudi pri zdravilu Docetaxel Teva Generics. Rezultati študij in vitro se zdaj lahko upoštevajo v skladu s trenutnimi pričakovanji na podlagi temeljite ocene razpoložljivih fizikalno-kemičnih podatkov o tem, kot je bilo predloženo v odgovorih na seznam odprtih vprašanj iz napotitve.
- Iz živalskih modelov so bili pridobljeni tudi podporni farmakodinamični in farmakokinetični podatki, ki kažejo primerljivost farmakokinetičnih (podgana, opica), farmakodinamičnih in toksikoloških parametrov docetaksela.
- Pomožni snovi povidon K-12 in HP-b-CD, ki se uporabljata pri zdravilu Docetaxel Teva Generics, pri zdravilu Taxotere pa ne, sta znani iz drugih zdravil, tako da v zvezi z njima ni pričakovati varnostnih vprašanj. To domnevo podpirajo tudi podatki pri živalih.
- Ocena zdravila Docetaxel Teva Generics je v skladu s prejšnjimi vlogami za generična zdravila z docetakselom, pri katerih so bile uporabljene znane, vendar drugačne pomožne snovi.

Predlagatelj je bil povabljen, da dne 15. februarja 2011 CHMP poda ustna pojasnila v zagovor svojih stališč v zvezi z argumenti, predstavljenimi v odgovorih.

Predlagatelj je med drugim izpostavil, da pregledani podatki avtorja Loos et al in vitro ne potrjujejo sprememb proste frakcije v klinično pomembnem razponu koncentracij. Predstavljeni so bili tudi dodatni dokazi, da klinični podatki o prosti frakciji med infuzijo ne povzročajo prehodnih učinkov na proste frakcije (Acharya et al, 2004).

Ob upoštevanju literature, ki jo je predložil predlagatelj, so nekateri člani CHMP menili, da v skladu s podatki avtorja Wang et al (2010), vrednost CMC polisorbata 80 v koncentraciji plazemskih beljakovin pri ljudeh ni bila bistveno večja od klinično pomembnega razpona ravni polisorbata 80 (iz zdravila Taxotere) po infuziji, o kateri je poročal avtor Webster et al (1997). Razpravljali so tudi o potrebi po podatkih pri ljudeh, s poudarkom na vsaj prvih treh urah, saj podatki in vitro ne predvidevajo hitrosti sproščanja v kri pri ljudeh.

Ob upoštevanju vseh razpoložljivih podatkov v primeru zdravila Docetaxel Teva Generics, tj. podatkov predlagatelja, dokazov iz literature, predloženih v podporo, ter argumentov, predstavljenih pri ustnih pojasnilih, je večina članov CHMP menila, da je predlagatelj predložil zadostna zagotovila o enaki sistemski izpostavljenosti zdravilni učinkovini pri inovatorskem zdravilu Taxotere in zdravilu Docetaxel Teva Generics ter da bosta zato varnost in učinkovitost, povezani z docetakselom, prav tako enaki. Zato je razmerje med koristmi in tveganji pri zdravilu Docetaxel Teva Generics pozitivno.

## **Podlaga za pozitivno mnenje**

Ob upoštevanju naslednjega:

- Podatki in vitro o vezavi beljakovin kažejo na primerljivo izpostavljenost docetakselu pri zdravilu Taxotere in zdravilu Docetaxel Teva Generics.

- To predpostavko podpirajo tudi neklinični podatki pri živalih.
- Glede varnosti v zvezi s pomožnimi snovmi se je upoštevalo, da se pomožni snovi povidon K-12 in HP-b-CD uporabljata tudi pri drugih zdravilih za intravensko uporabo in sta tako že bili uporabljeni pri ljudeh.

CHMP je priporočil odobritev dovoljenja za promet z zdravilom, katerega povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo ostanejo enaki zadnjim različicam, pripravljenim v postopku Usklajevalne skupine in navedenim v Dodatku III za zdravilo Docetaxel Teva Generics in povezana imena (glejte Dodatek I).