

Annexe II

***Conclusions scientifiques et motifs de l'avis positif présentés par
l'Agence européenne des médicaments***

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Docetaxel Teva Generics (voir annexe I)

Le docétaxel (taxol N-débenzoyl-N-tert-butoxycarbonyl-10-désacétyl) est un taxane semi-synthétique présentant une activité cytotoxique anti-néoplasique. Parce que la forme pharmaceutique de Docetaxel Teva Generics (poudre pour solution pour perfusion) diffère de celle du médicament de référence (concentré pour solution pour perfusion), le requérant a soumis une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) hybride pour Docetaxel Teva Generics 20 mg/80 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion, 20 mg et 80 mg, conformément à la directive 2001/83/CE, article 10, paragraphe 3.

Le médicament de référence est Taxotere, concentré et solvant pour solution pour infusion (20 mg et 80 mg), produit par Sanofi-Aventis France. Ce médicament de référence a été autorisé dans le cadre d'une procédure centralisée. Il est commercialisé en Europe depuis novembre 1995.

La formulation de Docetaxel Teva Generics n'est pas la même que celle du médicament de référence, en raison de l'utilisation d'un excipient différent. La formulation de référence contient du polysorbate 80 comme excipient, tandis que la formulation générique contient de la povidone K12, de l'hydroxypropylbétadex (HP-b-CD) et du glucose monohydraté comme excipients.

La fonction des excipients, polysorbate 80 dans Taxotere et HP-b-CD et povidone K12 dans Docetaxel Teva Generics, consiste à solubiliser le docétaxel pour produire une solution pour perfusion qui est stable pendant le temps de conservation et pour empêcher le composé actif de coller aux parois du contenant ou de précipiter pendant le stockage, lors de sa dissolution en solution pour perfusion et de la procédure initiale de perfusion. Après la perfusion, le principe actif et les excipients sont fortement dilués dans le plasma du patient.

Au cours de la procédure décentralisée, l'État membre de référence (EMR) était d'avis que sur la base des données in vitro fournies par le demandeur, concernant la liaison protéique, aucune différence n'était à attendre après la perfusion, que le docétaxel soit lié ou non à des protéines. Cette hypothèse est étayée par les données animales fournies. Il a été estimé que toutes les données, considérées ensemble, suggèrent fortement que les expositions au docétaxel pour Taxotere et pour Docetaxel Teva Generics sont comparables. Le principe du médicament «générique» implique que dans des conditions d'exposition comparable, aucune différence en matière d'efficacité et de sécurité de la substance active (docétaxel) n'est attendue. À cet égard, l'EMR a estimé que le fait d'appliquer une méthode différente de prévention de la précipitation du docétaxel dans la poche de perfusion (à savoir l'utilisation d'agrégats de HP-b-CD et de povidone K-12 dans le cas de Docetaxel Teva Generics, au lieu de micelles de polysorbate dans le cas de Taxotere), n'annule pas cette conclusion d'efficacité comparable, puisque cette dernière repose sur l'exposition finale à la même substance active, le docétaxel, dans les deux formulations.

Concernant la sécurité des excipients, l'EMR a considéré que les excipients povidone K12 et HP-b-CD sont utilisés dans d'autres médicaments à usage intraveineux et ont donc déjà été administrés à l'être humain. L'absence de problèmes de sécurité dus à ces excipients était également étayée par des données animales. L'EMR a donc estimé que les données d'études in vitro présentées, corroborées par des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques obtenues chez l'animal, sont suffisantes pour démontrer un comportement in vivo comparable.

Cependant, selon les États membres concernés (EMC) ayant soulevé des objections, les données in vitro fournies étaient insuffisantes pour démontrer un comportement in vivo similaire. Des inquiétudes ont été exprimées quant à la différence de formulation (complexes de cyclodextrine vs.

micelles traditionnelles) et au fait que cette formulation de docétaxel générique n'a jamais été administrée à l'homme.

Les EMC ayant émis des objections soutiennent que la formulation de Docetaxel Teva Generics n'est pas équivalente au médicament original, en raison de l'utilisation d'un excipient différent. Le polysorbate formant des micelles, utilisé dans le médicament original est remplacé dans Docetaxel Teva Generics par un dérivé de la cyclodextrine, qui développe une forme d'interaction différente avec la substance médicamenteuse. La formulation de Docetaxel Teva Generics différant de celle du médicament original, il est impossible d'exclure des différences dans les caractéristiques de libération et le profil pharmacocinétique in vivo. La différence de composition est trop prononcée pour pouvoir conclure que cette différence ne peut pas avoir d'impact in vivo. Les données présentées par le demandeur n'ont pas été considérées comme suffisantes pour revendiquer la similitude et dans la mesure où il s'agit d'une nouvelle formulation complexe, la présentation de données cliniques a été jugée nécessaire. En conclusion, une autorisation n'a pas pu être recommandée, à moins que le demandeur puisse démontrer que les profils pharmacocinétiques sont comparables in vivo chez l'homme. Jusqu'ici, aucune étude n'a été menée chez l'homme avec cette nouvelle formulation. Un bénéfice supplémentaire d'une étude de bioéquivalence menée préalablement à l'autorisation de mise sur le marché serait donc qu'une telle étude apporte au moins quelques éléments rassurants sur la sécurité.

Le but de l'évaluation était de clarifier si l'exposition systémique au docétaxel provenant de Taxotere et de Docetaxel Teva Generics était identique. Si des assurances suffisantes sont fournies indiquant que l'exposition systémique au principe actif est la même pour le médicament de référence Taxotere et le médicament générique Docetaxel Teva Generics, il est supposé que la sécurité et l'efficacité concernant le docétaxel seront également les mêmes. Par conséquent, le point principal de discussion était de savoir si la fraction libre immédiatement après la perfusion de Taxotere et de Docetaxel Teva Generics est la même et si le docétaxel est libéré à une vitesse suffisamment comparable à partir des micelles présentes dans Taxotere et de l'HP-b-CD contenu dans Docetaxel Teva Generics. En outre, la robustesse des données animales fournies et le degré d'extrapolation entre les données in vitro et la situation in vivo ont été évalués.

Le demandeur a examiné ces questions dans ses réponses à la liste des questions en suspens (LQS) établie au cours de la saisine, comme suit :

- la formulation proposée est suffisamment justifiée (visant à obtenir une exposition comparable au docétaxel, alors qu'aucune amélioration du rapport bénéfice-risque n'est revendiquée par le demandeur);
- la qualité pharmaceutique de Docetaxel Teva Generics est comparable à celle de Taxotere;
- des données de modélisation moléculaire décrivant l'affinité relativement faible pour l'HP-b-CD et une forte affinité pour les protéines plasmatiques, indiquent que la liaison aux protéines plasmatiques constituera le moteur de la distribution du docétaxel dans la circulation sanguine, avec seulement un effet mineur, voire inexistant, de l'HP-b-CD. Selon le groupe de travail sur la qualité, il est considéré comme étant démontré que le docétaxel dans la formulation de Docetaxel Teva Generics est entouré de plusieurs molécules de cyclodextrine et qu'il s'agit donc d'un complexe d'exclusion plutôt que d'un complexe d'inclusion, avec des forces d'interaction faibles supposées s'exercer entre les molécules de docétaxel et de cyclodextrine;
- les données in vitro relatives à la liaison aux protéines, qui ont été soumises au cours de la procédure initiale, de la procédure de saisine du CMD(h) et de l'actuelle procédure de saisine du CHMP, indiquent que le schéma de dissociation et de liaison aux protéines est similaire pour le docétaxel de Docetaxel Teva Generics et de Taxotere aux concentrations cliniquement importantes;

- dans la seconde partie de cette saisine, il a été expliqué qu'il est très improbable que les micelles de polysorbate 80 restent présentes durant 3 heures après la perfusion de Taxotere, avec un effet possible sur les propriétés pharmacocinétiques du docétaxel. Le demandeur a présenté des arguments convaincants montrant que la concentration critique en micelles (CCM) pour le plasma est beaucoup plus élevée que celle fréquemment mentionnée pour l'eau, qui est de 0,012 mM. Cette CCM plus élevée diminue la probabilité que des micelles de polysorbate soient effectivement présentes dans la circulation sanguine, même très peu de temps après la perfusion. De plus, les micelles de polysorbate 80 sont très instables et disparaîtront rapidement, hydrolysées et métabolisées par les carboxylestérases plasmatiques. Des données publiées montrent que la concentration en polysorbate 80 à la suite d'une perfusion de Taxotere chez de vrais patients tombe en dessous de la CCM dans le plasma, immédiatement pendant la perfusion. Par conséquent, l'augmentation putative de la fraction libre de docétaxel due aux micelles de polysorbate 80 ne semble pas exister et ne concerne donc pas la situation réelle;
- l'absence d'un effet important concorde avec les données in vitro obtenues dans le cadre de la présente demande, au cours de laquelle une comparaison entre les deux médicaments n'a fait apparaître aucune différence pour le docétaxel libre par rapport aux facteurs de dilution pour Taxotere et la même absence d'effet a été observée pour Docetaxel Teva Generics. Les résultats des études in vitro peuvent maintenant être considérés comme correspondant à ce que l'on attend actuellement sur la base d'une évaluation minutieuse des données physicochimiques disponibles sur ce sujet, telles que fournies dans les réponses à la LQS de la saisine;
- des données pharmacodynamiques et ont été obtenues à partir de modèles animaux, apportant des éléments en faveur de la comparabilité en ce qui concerne les propriétés pharmacocinétiques (rat, singe) et pharmacodynamiques, ainsi que des paramètres toxicologiques du docétaxel;
- les excipients povidone K-12 et HP-b-CD utilisés dans Docetaxel Teva Generics, mais pas dans Taxotere, sont connus grâce à d'autres médicaments et aucun problème de sécurité n'est attendu. Cette supposition est également étayée par des données animales;
- l'évaluation de Docetaxel Teva Generics corrobore celle d'autres demandes relatives à des médicaments génériques du docétaxel, dans lesquels des excipients connus mais différents ont été utilisés.

Le demandeur a été invité à une explication orale devant le CHMP avant le 15 février 2011, pour défendre sa position concernant les arguments présentés dans ses réponses.

L'un des points soulignés par le demandeur était que les données examinées de la publication de Loos et al. n'étaient pas les modifications de la fraction libre in vitro dans un intervalle de concentrations cliniquement importantes. Des preuves supplémentaires ont également été présentées, indiquant que les données cliniques relatives à la fraction libre pendant la perfusion ne montrent aucun effet transitoire sur la fraction libre (Acharya et al., 2004).

Cependant, compte tenu des données de la littérature présentées par le demandeur, certains membres du CHMP ont noté que selon les données de Wang et al. (2010), la CCM du polysorbate 80 dans la concentration en protéines plasmatiques humaines n'était pas substantiellement plus élevée que les valeurs de l'intervalle des taux post-perfusion cliniquement importants de polysorbate 80 (de Taxotere) rapportés par Webster et al. (1997). La nécessité de fournir des données humaines a également été soumise à discussion, portant au moins sur les 3 premières heures, dans la mesure où les données in vitro ne prédisent pas la vitesse de libération dans le sang humain.

Néanmoins, en prenant en compte toutes les informations disponibles dans le cas de Docetaxel Teva Generics, c'est-à-dire les données du demandeur, les preuves issues de la littérature présentées à l'appui, ainsi que les arguments développés lors de l'explication orale, la majorité des membres du CHMP ont estimé que le demandeur a donné des assurances suffisantes montrant que l'exposition systémique au principe actif est effectivement la même dans le médicament de référence Taxotere et le médicament générique Docetaxel Teva Generics et que par conséquent la sécurité et l'efficacité concernant le docétaxel seront également identiques. Le rapport bénéfice-risque est donc positif pour Docetaxel Teva Generics.

Motifs de l'avis positif

Considérant que

- les données in vitro relatives à la liaison aux protéines indiquent qu'une exposition comparable au docétaxel est obtenue à partir de Taxotere et de Docetaxel Teva Generics;
- cette supposition est étayée par les données animales non cliniques;
- s'agissant de la sécurité concernant les excipients, il a été considéré que les excipients différents, à savoir la povidone K-12 et le HP-b-CD, sont utilisés dans d'autres médicaments à usage intraveineux et ont donc été administrés à l'homme auparavant,

le CHMP a recommandé l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour laquelle le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice restent identiques aux versions finales auxquelles est parvenu le groupe de coordination au cours de sa procédure, comme mentionné dans l'annexe III pour Docetaxel Teva Generics et dénominations associées (voir annexe I).