

Bilaga II

EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till positivt yttrande

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Docetaxel Teva Generics (se bilaga I)

Docetaxel (N-dibenzoyl-N-tert-butoxikarbonyl-10-deacetyltaxol) är en semisyntetisk taxan med cytotoxisk antineoplastisk effekt. Eftersom läkemedelsformen av Docetaxel Teva Generics (pulver till infusionsvätska, lösning) skiljer sig från referensprodukten (koncentrat till infusionsvätska, lösning) lämnades en ansökan om godkännande för försäljning av hybridläkemedel in för Docetaxel Teva Generics 20 mg/80 mg, pulver och vätska till infusionsvätska, lösning, 20 mg och 80 mg, i enlighet med artikel 10.3 i direktiv 2001/83/EG.

Referensprodukten är Taxotere, koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning (20 mg och 80 mg), från Sanofi-Aventis France. Denna referensprodukt godkändes genom centraliserat förfarande och har funnits till försäljning i Europa sedan november 1995.

Docetaxel Teva Generics har inte samma formulering som referensprodukten eftersom det innehåller ett annat hjälpämne. Referensformuleringen innehåller polysorbat 80 som hjälpämne, medan den generiska formuleringen innehåller povidon K12, hydroxipropylbetadex (HP-b-CD) och glukosmonohydrat som hjälpämnen.

Funktionen hos hjälpämnenen polysorbat 80 i Taxotere samt HP-b-CD och povidon K12 i Docetaxel Teva Generics är att lösa upp docetaxel för att få fram en infusionsvätska, lösning, som är stabil vid förvaring, och att förhindra att den aktiva substansen fastnar på insidan av förpackningen eller fäller vid förvaring, spädning till en infusionsvätska samt vid den inledande infusionen. Efter infusion späds den aktiva beståndsdelen och hjälpämnenen ut kraftigt i patientens plasma.

Under det decentraliserade förfarandet ansåg referensmedlemsstaten att inga skillnader beträffande obundet protein och protein som var bundet till docetaxel efter infusion kunde förväntas, utifrån de data om proteinbindning in vitro som tillhandahölls av sökanden. Detta antagande stöds av de djurdata som lämnats in. Samtliga data som lämnats in ansågs sammantaget kraftigt tyda på en jämförbar exponering för docetaxel med både Taxotere och Docetaxel Teva Generics. Den generiska principen innebär att ingen skillnad avseende effekt och säkerhet för den aktiva substansen (docetaxel) förväntas då exponeringen är jämförbar. I detta avseende ansåg referensmedlemsstaten att det faktum att en annan metodologi tillämpades för att undvika utfällning av docetaxel i infusionspåsen (t.ex. användning av HP-b-CD-aggregat och povidon K12 för Docetaxel Teva Generics i stället för polysorbatmiceller för Taxotere) inte påverkar slutsatsen om jämförbar effekt, eftersom denna slutsats baseras på slutlig exponering för den identiska aktiva substansen i båda formuleringarna, nämligen docetaxel.

När det gäller säkerheten hos hjälpämnenen konstaterade referensmedlemsstaten att de olika hjälpämnenen povidon K12 och HP-b-CD används i andra läkemedel för intravenöst bruk, och därmed har tillämpats på människor. Frånvaron av säkerhetsproblem som orsakats av hjälpämnenen stöddes också av de djurdata som lagts fram. Därför ansåg referensmedlemsstaten av de in vitro-data som presenterats, med stöd av farmakokinetiska och farmakodynamiska djurdata, är tillräckliga för att påvisa ett jämförbart beteende in vitro.

Däremot var de in vitro-data som lämnats in inte tillräckliga för att påvisa ett liknande beteende in vivo, enligt den berörda medlemsstat som hade invändningar. Man uttryckte oro över att formuleringarna (cyklodextrinkomplex kontra traditionella miceller) skiljer sig åt, och att denna generiska docetaxelformulering aldrig hade använts på människor.

Den berörda medlemsstat som hade invändningar hävdade att formuleringen av Docetaxel Teva Generics inte är likvärdig med ursprungsprodukten eftersom den innehåller ett annat hjälpämne. Det micellbildande polysorbat som används i ursprungsprodukten har bytts ut mot ett derivat av cyklodextrin i Docetaxel Teva Generics, som interagerar på ett annat sätt med läkemedelssubstansen. Eftersom formuleringen av Docetaxel Teva Generics skiljer sig från ursprungsprodukten kan man inte utesluta andra frisättningsegenskaper och en annan farmakokinetisk profil in vivo. Skillnaden i sammansättning är för tydlig för att man ska kunna slå fast att den inte behöver ha en påverkan in vivo. De data som lagts fram av sökanden ansågs inte vara tillräckliga för att påvisa likhet, och eftersom detta är en ny komplex formulering ansågs kliniska data vara nödvändiga. Sammanfattningsvis kunde ett godkännande inte rekommenderas om inte sökanden kunde påvisa jämförbara farmakokinetiska profiler in vivo på människor. Hittills har inga studier på människor gjorts med denna nya formulering. En annan fördel med att genomföra en studie av bioekvivalensen före ett godkännande för försäljning skulle vara att en sådan studie åtminstone skulle ge viss försäkran om säkerheten.

Syftet med bedömningen har varit att slå fast om den systemiska exponeringen för docetaxel med Taxotere och Docetaxel Teva Generics är likvärdig. Man förutsätter att om man på ett tillfredsställande sätt kan visa att den systemiska exponeringen för den aktiva beståndsdelen mellan ursprungsprodukten Taxotere och Docetaxel Teva Generics är densamma, så gäller även det för säkerheten och effekten hos docetaxel. Den huvudsakliga diskussionen gällde därför huruvida den obundna fraktionen omedelbart efter infusion av Taxotere och Docetaxel Teva Generics är densamma, och huruvida docetaxel frisläpps i en tillräckligt likvärdig hastighet från micellerna i Taxotere och från HP-b-CD i Docetaxel Teva Generics. Dessutom utvärderades tillförlitligheten hos de djurdata som presenterats samt nivån av extrapolering från in vitro-data till situationen in vivo.

Sökanden tog upp dessa frågor i sitt svar på listan med obesvarade frågor, enligt nedan:

- Den föreslagna formuleringen har påvisats tillräckligt (avsikten var att erhålla en jämförbar exponering för docetaxel, under det att inget förbättrat nytta/risk-förhållande har presenterats av sökanden).
- Den farmaceutiska kvaliteten hos Docetaxel Teva Generics är jämförbar med den hos Taxotere.
- Molekylär modelldata som visar på en relativt låg affinitet för HP-b-CD och hög bindingsaffinitet för plasmaproteiner, tyder på att proteinbildning i plasma är den drivande kraften för fördelningen av docetaxel i blodomloppet, med endast en mycket liten – om någon – effekt av HP-b-CD. Enligt arbetsgruppen för kvalitetsfrågor (QWP) ansåg man att det hade påvisats att docetaxel i formuleringen i Docetaxel Teva Generics omges av ett antal cyklodextrinmolekyler, vilket gör det till ett exklusionskomplex snarare än ett inklusionskomplex, med svag förväntad interaktion mellan docetaxel och cyklodextrinmolekylerna.
- De data om proteinbindning in vitro som lämnades in under det inledande förfarandet, skiljedomsförfarandet inom samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel (CMD(h)) och det pågående hänskjutningsförfarandet inom CHMP tydde på att det dissociativa mönstret och proteinbindningen är likvärdiga för docetaxel från Docetaxel Teva Generics och Taxotere vid kliniskt relevanta koncentrationer.
- Under den andra omgången av detta hänskjutningsförfarande stod det klart att det var mycket osannolikt att polysorbat 80-miceller finns kvar i 3 timmar efter infusion med Taxotere och därmed kan ha en påverkan på farmakokinetiken hos Docetaxel. Sökanden gav övertygande argument för att den kritiska micellkoncentrationen i plasma är mycket högre

än den vanligt rapporterade kritiska micellkoncentrationen i vatten på 0,012 mM. Denna förhöjda koncentration gör det mindre sannolikt att polysorbatmiceller verkligen finns i blodomloppet, ens mycket kort tid efter infusion. Dessutom är miceller av polysorbat 80 mycket instabila och försvinner snabbt på grund av hydrolys och metabolism av karboxylesteraser i plasma. Publicerade data visar att koncentrationen av polysorbat 80 efter infusion med Taxotere hos verkliga patienter sjunker till under den kritiska micellkoncentrationen i plasma omedelbart under infusionen. Den förmodade ökade obundna docetaxelfractionen av polysorbat 80-miceller tycks därför inte vara närvarande, och därmed inte relevant för den faktiska situationen.

- Avsaknaden av en relevant effekt överensstämmer med de in vitro-data som erhållits inom ramen för denna ansökan, då en jämförelse inte visade någon skillnad för obundet docetaxel i förhållande till spädningsfaktorer för Taxotere, och samma avsaknad av effekt observerades för Docetaxel Teva Generics. Resultaten av in vitro-studierna kan nu betraktas som enhetliga med aktuella förväntningar utifrån en noggrann utvärdering av tillgängliga fysikalisk-kemiska data i frågan, som tillhandahållits i svaren på listan med obesvarade frågor.
- Stödjande farmakodynamiska och farmakokinetiska data erhöles från djurmodeller, och tyder på jämförbarhet vad gäller farmakokinetik (rättor och apor), farmakodynamik och de toxikologiska parametrarna för docetaxel.
- Hjälpämnen povidon K12 och HP-b-CD som används i Docetaxel Teva Generics men inte i Taxotere är kända från andra läkemedel, och inga säkerhetsproblem förväntas. Detta antagande stöds också av djurdata.
- Bedömningen av Docetaxel Teva Generics överensstämmer med tidigare ansökningar för generiska produkter med docetaxel, där andra kända hjälpämnen användes.

Sökanden bjöds in till en muntlig förklaring inför CHMP den 15 februari 2011 för att försvara sin ståndpunkt gällande de argument som lagts fram i sökandens svar.

En av de punkter som togs upp av sökanden var att de uppgifter från Loos et al. som granskats inte ger stöd för ändringar av den obundna fraktionen över ett kliniskt relevant koncentrationsintervall in vitro. Ytterligare bevis lades även fram för att kliniska data om den obundna fraktionen under infusion inte stöder eventuella övergående effekter på den obundna fraktionen (Acharya et al., 2004).

Med beaktande av de data från litteraturen som lagts fram av sökanden noterade dock vissa ledamöter i CHMP att enligt data från Wang et al. (2010) var den kritiska micellkoncentrationen för polysorbat 80 i proteinkoncentrationen i human plasma inte avsevärt högre än det kliniskt relevanta intervall för nivåerna av polysorbat 80 efter infusion (med Taxotere) som rapporterats av Webster et al. (1997). Dessutom diskuterades nödvändigheten av humandata, med tonvikt på åtminstone de 3 första timmarna eftersom in vitro-data inte kan förutsäga frisättningshastigheten i humant blod.

Men med beaktande av all tillgänglig information om Docetaxel Teva Generics, dvs. data från sökanden, bevis från litteraturen som ingick i rapporten samt de argument som lades fram vid den muntliga förklaringen, ansåg majoriteten av CHMP:s ledamöter att sökanden på ett tillfredsställande sätt har visat att den systemiska exponeringen för den aktiva beståndsdelen för ursprungsprodukten Taxotere och Docetaxel Teva Generics verkligen är densamma, och att detta därmed gäller även för säkerheten och effekten hos docetaxel. Nyttå/risk-förhållandet för Docetaxel Teva Generics är därmed positivt.

Skäl till positivt yttrande

CHMP har rekommenderat att läkemedlet ska godkännas för försäljning och att produktresuméer, märkning och bipacksedlar ska bibehållas enligt de slutliga versioner som togs fram under förfarandet i samordningsgruppen enligt bilaga III för Docetaxel Teva Generics och associerade namn (se bilaga I), med beaktande av följande:

- Data om proteinbindning in vitro visar på jämförbar exponering för docetaxel för både Taxotere och Docetaxel Teva Generics.
- Detta antagande stöds av icke-kliniska djurdata.
- När det gäller säkerheten hos hjälpämnen konstaterade man att de olika hjälpämnen povidon K12 och HP- β -CD används i andra läkemedel för intravenöst bruk, och därmed har tillämpats på människor tidigare.