

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την έκδοση θετικής γνώμης που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Docetaxel Teva Generics (βλ. παράρτημα Ι)

Η δοσεταξέλη (N-Debenzoyl-N-tert-butoxycarbonyl-10-deacetyl taxol) είναι ημισυνθετική ταξάνη με κυτταροτοξική αντινεοπλαστική δράση. Επειδή η φαρμακοτεχνική μορφή του Docetaxel Teva Generics (κόνις για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση) διαφέρει από αυτήν του προϊόντος αναφοράς (πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση), υποβλήθηκε υβριδική αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για το Docetaxel Teva Generics 20 mg/80 mg, κόνις και διαλύτης για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, 20 mg και 80 mg, σύμφωνα με την οδηγία 2001/83/ΕΚ άρθρο 10 παράγραφος 3.

Το προϊόν αναφοράς είναι το Taxotere, πυκνό διάλυμα και διαλύτης για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (20 mg και 80 mg), το οποίο παρασκευάζεται από τη Sanofi-Aventis France. Το εν λόγω προϊόν αναφοράς εγκρίθηκε μέσω κεντρικής διαδικασίας και έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ευρώπη από τον Νοέμβριο του 1995.

Το σκεύασμα Docetaxel Teva Generics δεν είναι ίδιο με το προϊόν αναφοράς, καθώς χρησιμοποιείται διαφορετικό έκδοχο. Το σκεύασμα αναφοράς περιέχει ως έκδοχο πολυσορβικό 80, ενώ το γενόσημο σκεύασμα περιέχει ως έκδοχα ποβιδόνη K12, υδροξυπροπυλοβηταδέξη (HP-β-CD) και μονοένυδρη γλυκόζη.

Η δράση του εκδόχου πολυσορβικού 80 στο Taxotere, και των εκδόχων HP-β-CD και ποβιδόνης K12 στο Docetaxel Teva Generics, συνίσταται στη βελτιστοποίηση της διαλυτότητας της δοσεταξέλης για την παραγωγή διαλύματος προς έγχυση (το οποίο είναι σταθερό κατά την αποθήκευση), αλλά και στην αποτροπή προσκόλλησης της δραστικής ένωσης στα τοιχώματα του δοχείου ή δημιουργίας ιζημάτων, κατά την αποθήκευση, κατά την αραίωση του προς έγχυση διαλύματος, καθώς και κατά την αρχική διαδικασία έγχυσης. Μετά την έγχυση, το δραστικό συστατικό και τα έκδοχα αραιώνονται σε μεγάλο βαθμό στο πλάσμα του ασθενούς.

Κατά τη διάρκεια της αποκεντρωμένης διαδικασίας, το κράτος μέλος αναφοράς διατύπωσε τη γνώμη ότι, σύμφωνα με τα δεδομένα για την *in vitro* δέσμευση πρωτεϊνών που υπέβαλε ο αιτών, δεν αναμένεται καμία διαφορά σε ό,τι αφορά τη μη δεσμευμένη και τη δεσμευμένη με πρωτεΐνες δοσεταξέλη μετά την έγχυση. Η παραδοχή αυτή στηρίζεται στα υποβληθέντα δεδομένα που προέκυψαν από μελέτες σε ζώα. Όλα τα δεδομένα που εξετάστηκαν συγκεντρωτικά υποδεικνύουν σαφώς συγκρίσιμη έκθεση στη δοσεταξέλη με το Taxotere και το Docetaxel Teva Generics. Η βασική αρχή που διέπει τα «γενόσημα» φαρμακευτικά προϊόντα είναι ότι, υπό συνθήκες συγκρίσιμης έκθεσης, δεν αναμένεται καμία διαφορά στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της δραστικής ουσίας (δοσεταξέλη). Από αυτήν την άποψη, το κράτος μέλος αναφοράς διατύπωσε τη γνώμη ότι η διαφορετική μεθοδολογία που εφαρμόστηκε με σκοπό την αποτροπή δημιουργίας ιζημάτων δοσεταξέλης στον ασκό έγχυσης (δηλαδή χρησιμοποιήθηκαν συσσωματώματα HP-β-CD και ποβιδόνης K-12 στην περίπτωση του Docetaxel Teva Generics αντί για τα μικκύλια πολυσορβικού στην περίπτωση του Taxotere) δεν επηρεάζει το εν λόγω πόρισμα συγκρίσιμης αποτελεσματικότητας, καθώς το πόρισμα βασίζεται στην τελική έκθεση στη δραστική ουσία (δοσεταξέλη) που είναι ίδια σε αμφότερα τα σκευάσματα.

Σε ό,τι αφορά την ασφάλεια σχετικά με τα έκδοχα, το κράτος μέλος αναφοράς έκρινε ότι τα διαφορετικά έκδοχα ποβιδόνης K12 και HP-β-CD περιέχονται και σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ενδοφλέβιας χρήσης και, κατά συνέπεια, έχουν χορηγηθεί σε ανθρώπους. Η μη ύπαρξη ζητημάτων ασφάλειας από τη χρήση των εν λόγω εκδόχων υποστηρίχθηκε επίσης από τα δεδομένα που προέκυψαν από μελέτες σε ζώα. Ως εκ τούτου, το κράτος μέλος αναφοράς διατύπωσε τη γνώμη ότι

τα in vitro δεδομένα που υποβλήθηκαν και που υποστηρίζονται από τα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά δεδομένα για ζώα είναι επαρκή για την κατάδειξη συγκρίσιμης συμπεριφοράς in vivo.

Ωστόσο, σύμφωνα με το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος που ήγειρε ενστάσεις, τα in vitro δεδομένα που υποβλήθηκαν ήταν ανεπαρκή για την κατάδειξη παρόμοιας συμπεριφοράς in vivo. Εκφράστηκαν ανησυχίες ότι τα σκευάσματα (σύμπλοκα κυκλοδεξτρίνης έναντι παραδοσιακών μικκυλίων) διαφέρουν και ότι το εν λόγω γενόσημο σκεύασμα δοσεταξέλης δεν έχει χορηγηθεί ποτέ σε ανθρώπους.

Τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη που ήγειραν ενστάσεις συμφώνησαν ότι το σκεύασμα Docetaxel Teva Generics δεν είναι ισοδύναμο με το αρχικό προϊόν επειδή χρησιμοποιούνται διαφορετικά έκδοχα. Το πολυσορβικό που σχηματίζει μικκύλια και χρησιμοποιείται στο αρχικό προϊόν αντικαταστάθηκε στο Docetaxel Teva Generics με ένα παράγωγο κυκλοδεξτρίνης, το οποίο αλληλεπιδρά με διαφορετικό τρόπο με τη φαρμακευτική ουσία. Καθώς το σκεύασμα Docetaxel Teva Generics διαφέρει από το αρχικό προϊόν, δεν μπορούν να αποκλειστούν διαφορετικά χαρακτηριστικά αποδέσμευσης και διαφορετική φαρμακοκινητική εικόνα. Η διαφορά στη σύνθεση είναι ιδιαίτερα σημαντική για να αποκλειστεί κάποια επίδραση in vivo. Τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα δεν κρίθηκαν επαρκή για τον ισχυρισμό ομοιότητας και, καθώς πρόκειται για νέο σκεύασμα συμπλόκου, κρίθηκε απαραίτητη η υποβολή κλινικών δεδομένων. Συμπερασματικά, το προϊόν δεν μπορεί να εγκριθεί εάν ο αιτών δεν καταδείξει συγκρίσιμες φαρμακοκινητικές εικόνες σε ανθρώπους in vivo. Επί του παρόντος, δεν έχει διενεργηθεί καμία μελέτη σε ανθρώπους με το εν λόγω νέο σκεύασμα. Το πρόσθετο όφελος μιας μελέτης βιοϊσοδυναμίας πριν από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας θα ήταν ότι μια τέτοια μελέτη θα παρείχε τουλάχιστον ορισμένες διασφαλίσεις σε ό,τι αφορά την ασφάλεια.

Σκοπός της αξιολόγησης είναι να διευκρινίσει εάν η συστημική έκθεση στη δοσεταξέλη από το Taxotere και το Docetaxel Teva Generics είναι ίδια. Υποτίθεται ότι, εάν υποβληθούν επαρκείς διασφαλίσεις ως προς το ότι η συστημική έκθεση στο δραστικό συστατικό του αρχικού προϊόντος Taxotere και του Docetaxel Teva Generics είναι η ίδια, τότε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα που σχετίζονται με τη δοσεταξέλη θα είναι επίσης ίδιες. Συνεπώς, βασικό σημείο συζήτησης ήταν εάν το ελεύθερο κλάσμα αμέσως μετά την έγχυση του Taxotere και του Docetaxel Teva Generics είναι το ίδιο και εάν η δοσεταξέλη αποδεσμεύεται από τα μικκύλια του Taxotere και από το HP-β-CD του Docetaxel Teva Generics σε ικανοποιητικά ισοδύναμο βαθμό. Επιπλέον, αξιολογήθηκε η αξιοπιστία των υποβληθέντων δεδομένων που προέκυψαν από μελέτες σε ζώα και η δυνατότητα εφαρμογής των in vitro δεδομένων στην κατάσταση in vivo.

Στις απαντήσεις του στον κατάλογο σημαντικών ζητημάτων στο πλαίσιο της διαδικασίας παραπομπής, ο αιτών συζήτησε τα ακόλουθα θέματα:

- Το προτεινόμενο σκεύασμα είναι επαρκώς τεκμηριωμένο (όσον αφορά την επίτευξη συγκρίσιμης έκθεσης στη δοσεταξέλη, χωρίς ισχυρισμό περί βελτιωμένης σχέσης οφέλους/κινδύνου από τον αιτούντα).
- Η φαρμακευτική ποιότητα του Docetaxel Teva Generics είναι συγκρίσιμη με αυτήν του Taxotere.
- Τα δεδομένα μοριακής προτυποποίησης που περιγράφουν τη σχετικά χαμηλή συγγένεια του HP-β-CD και την υψηλή συγγένεια δέσμευσης πρωτεϊνών του πλάσματος υποδεικνύουν ότι η δέσμευση πρωτεϊνών του πλάσματος αποτελεί την κινητήριου δύναμη για την κατανομή της δοσεταξέλης στη ροή του αίματος, με ελάσσονα, εάν υπάρχει, επίδραση του HP-β-CD. Σύμφωνα με την ομάδα εργασίας για την ποιότητα, θεωρείται αποδεδειγμένο ότι η δοσεταξέλη στο σκεύασμα Docetaxel Teva Generics περιβάλλεται από αρκετά μόρια κυκλοδεξτρίνης, οπότε θεωρείται μάλλον σύμπλοκο αποκλεισμού παρά σύμπλοκο ενσωμάτωσης, με αναμενόμενη αλληλεπίδραση μεταξύ της δοσεταξέλης και των μορίων κυκλοδεξτρίνης χαμηλού επιπέδου.

- Τα δεδομένα δέσμευσης πρωτεϊνών *in vitro* που υποβλήθηκαν κατά τη διάρκεια της αρχικής διαδικασίας, της διαδικασίας παραπομπής που κίνησε η ομάδα συντονισμού για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία για φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινης χρήσης [CMD(h)], καθώς και κατά τη διάρκεια της παρούσας διαδικασίας παραπομπής που κίνησε η CHMP, κατέδειξαν ότι ο τρόπος διαχωρισμού και δέσμευσης των πρωτεϊνών είναι παρόμοιος για τη δοσεταξέλη του Docetaxel Teva Generics και του Taxotere σε κλινικά συναφείς συγκεντρώσεις.
- Στον δεύτερο γύρο της παρούσας παραπομπής κατέστη σαφές ότι είναι εξαιρετικά απίθανο μικκύλια πολυσορβικού 80 να παρατηρηθούν 3 ώρες μετά την έγχυση Taxotere με πιθανή επίδραση στη φαρμακοκινητική της δοσεταξέλης. Ο αιτών προέβαλε πειστικά επιχειρήματα ότι η κρίσιμη μικκυλιακή συγκέντρωση (CMC) στο πλάσμα είναι πολύ υψηλότερη από τη συνήθη αναφερόμενη CMC στο νερό που είναι 0,012 mM. Η αυξημένη αυτή CMC καθιστά λιγότερο πιθανό το ενδεχόμενο τα μικκύλια πολυσορβικού να κυκλοφορούν όντως στη ροή του αίματος, έστω και αμέσως μετά την έγχυση. Επιπλέον, τα μικκύλια πολυσορβικού 80 είναι πολύ ασταθή και εξαφανίζονται ταχύτατα, λόγω της υδρόλυσης και του μεταβολισμού τους από τις καρβοξυεστεράσες του πλάσματος. Τα δημοσιευμένα δεδομένα για τη συγκέντρωση πολυσορβικού 80 μετά την έγχυση Taxotere σε ασθενείς καταδεικνύουν ότι η εν λόγω συγκέντρωση εμφανίζει, αμέσως μετά την έναρξη της έγχυσης, πτώση κάτω από την κρίσιμη μικκυλιακή συγκέντρωση (CMC) στο πλάσμα. Συνεπώς, το υποτιθέμενο αυξημένο ελεύθερο κλάσμα δοσεταξέλης από μικκύλια πολυσορβικού 80 δεν φαίνεται να υπάρχει και, για τον λόγο αυτό, δεν θεωρείται συναφές με την πραγματική κατάσταση.
- Η μη ύπαρξη σχετικής επίδρασης συνάδει με τα *in vitro* δεδομένα που προέκυψαν στο πλαίσιο της εν λόγω αίτησης, όπου σε μια συγκριτική αντιπαράθεση δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στην ελεύθερη δοσεταξέλη του Taxotere σε σχέση με τους συντελεστές διάλυσης. Η ίδια μη ύπαρξη επίδρασης παρατηρήθηκε και για το Docetaxel Teva Generics. Τα αποτελέσματα των *in vitro* μελετών μπορούν να θεωρηθούν πλέον ότι συνάδουν με τις ισχύουσες προσδοκίες βάσει της ενδεδειγμένης αξιολόγησης των διαθέσιμων φυσικοχημικών δεδομένων για το συγκεκριμένο ζήτημα, όπως διατυπώνονται στις απαντήσεις επί του καταλόγου σημαντικών ζητημάτων της διαδικασίας παραπομπής.
- Υποστηρικτικά φαρμακοδυναμικά και φαρμακοκινητικά δεδομένα λήφθηκαν από μοντέλα ζώων και υποδεικνύουν συγκρισιμότητα της δοσεταξέλης ως προς τις φαρμακοκινητικές (αρουραίοι, πίθηκοι), τις φαρμακοδυναμικές και τις τοξικολογικές παραμέτρους.
- Τα έκδοχα ποβιδόνης K-12 και HP-β-CD που χρησιμοποιούνται στο Docetaxel Teva Generics, όχι όμως και στο Taxotere, είναι γνωστά από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και δεν αναμένεται να προκαλέσουν κανένα ζήτημα σχετικά με την ασφάλεια. Η παραδοχή αυτή υποστηρίζεται επίσης από δεδομένα που προέρχονται από ζώα.
- Η αξιολόγηση του Docetaxel Teva Generics συνάδει με παλαιότερες αιτήσεις γενόσημων προϊόντων δοσεταξέλης, στα οποία χρησιμοποιήθηκαν γνωστά αλλά διαφορετικά έκδοχα.

Στις 15 Φεβρουαρίου 2011, ο αιτών κλήθηκε να παράσχει προφορικές εξηγήσεις ενώπιον της CHMP για να υπερασπιστεί τις θέσεις του σχετικά με τα επιχειρήματα που διατυπώθηκαν στις απαντήσεις του.

Ένα από τα σημεία που τονίστηκε από τον αιτούντα ήταν ότι τα δεδομένα από τη μελέτη Loos et al που εξετάστηκαν δεν συνηγορούν για αλλαγές στο ελεύθερο κλάσμα σε κλινικά συναφείς εύρος συγκέντρωσης *in vitro*. Υπάρχουν περαιτέρω αποδείξεις που καταδεικνύουν επίσης ότι τα κλινικά δεδομένα για το ελεύθερο κλάσμα κατά τη διάρκεια της έγχυσης δεν υποστηρίζουν παροδικές επιδράσεις στο ελεύθερο κλάσμα (Acharya et al., 2004).

Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τα βιβλιογραφικά δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα, ορισμένα μέλη της CHMP επεσήμαναν ότι, σύμφωνα με τα δεδομένα των Wang et al (2010), η CMC

πολυσορβικού 80 στη συγκέντρωση πρωτεϊνών στο ανθρώπινο πλάσμα δεν ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από το κλινικά συναφές εύρος πολυσορβικού 80 (του Taxotere) μετά την έγχυση που αναφέρθηκε από τους Webster et al (1997). Επίσης, συζητήθηκε η ανάγκη απόκτησης δεδομένων από ανθρώπους, με ιδιαίτερη έμφαση τουλάχιστον στις 3 πρώτες ώρες, καθώς τα in vitro δεδομένα δεν προβλέπουν τον ρυθμό αποδέσμευσης στο ανθρώπινο αίμα.

Παρόλα αυτά, λαμβάνοντας υπόψη όλες τις διαθέσιμες πληροφορίες για το Docetaxel Teva Generics, δηλαδή τα δεδομένα που υπέβαλε ο αιτών, τις αποδείξεις από τη βιβλιογραφία που παρουσιάστηκαν υποστηρικτικά, καθώς και τα επιχειρήματα που εκφράστηκαν κατά τη διάρκεια των προφορικών εξηγήσεων, η πλειονότητα των μελών της CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι ο αιτών παρείχε επαρκείς διασφαλίσεις για το ότι η συστημική έκθεση στο δραστικό συστατικό μεταξύ του αρχικού προϊόντος Taxotere και του Docetaxel Teva Generics είναι πράγματι η ίδια και, συνεπώς, τα ζητήματα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της δοσεταξέλης είναι και αυτά ίδια. Ως εκ τούτου, η σχέση οφέλους/κινδύνου του Docetaxel Teva Generics είναι θετική.

Λόγοι για την έκδοση θετικής γνώμης

Εκτιμώντας ότι,

- τα δεδομένα για την in vitro δέσμευση πρωτεϊνών υποδεικνύουν συγκρίσιμη έκθεση στη δοσεταξέλη του Taxotere και του Docetaxel Teva Generics,
- η παραδοχή αυτή υποστηρίζεται από τα μη κλινικά δεδομένα που προκύπτουν από μελέτες σε ζώα,
- σε ό,τι αφορά την ασφάλεια των εκδόχων, θεωρείται ότι τα διαφορετικά έκδοχα ποβιδόνης K-12 και HP-β-CD περιέχονται ήδη σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ενδοφλέβιας χρήσης και, κατά συνέπεια, έχουν χορηγηθεί σε ανθρώπους,

η CHMP εισηγήθηκε τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Docetaxel Teva Generics και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. παράρτημα I), για τις οποίες η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης αντιστοιχούν σε αυτές των τελικών εκδόσεων, όπως διαμορφώθηκαν κατά τις εργασίες της ομάδας συντονισμού που αναφέρεται στο παράρτημα III.