

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi del parere favorevole presentato dall'Agenzia europea per i medicinali

Conclusioni scientifiche

Riepilogo generale della valutazione scientifica del farmaco Docetaxel Teva Generics (vedere Allegato I)

Il docetaxel (N-Debenzoyl-N-tert-butoxycarbonyl-10-deacetyl taxol) è un taxano semisintetico con attività citotossica anti-neoplastica. Per il farmaco Docetaxel Teva Generics 20 mg/80 mg, polvere e solvente per soluzione per infusione, 20 e 80 mg, è stata presentata una domanda di autorizzazione di immissione in commercio ibrida (in conformità della direttiva 2001/83/CE, articolo 10, paragrafo 3), in quanto la forma farmaceutica di Docetaxel Teva Generics 20 mg e 80 mg (polvere per soluzione per infusione) differisce da quella del prodotto di riferimento (concentrato per soluzione per infusione).

Il prodotto di riferimento è Taxotere, concentrato e solvente per soluzione per infusione, (20 e 80 mg), prodotto da Sanofi-Aventis France. Questo prodotto di riferimento è stato approvato con procedura centralizzata ed è commercializzato in Europa dal novembre 1995.

La formulazione del farmaco Docetaxel Teva Generics non corrisponde a quella del prodotto di riferimento in quanto viene utilizzato un diverso eccipiente. La formulazione di riferimento contiene come eccipiente polisorbato 80, mentre la formulazione generica presenta invece come eccipienti povidone K-12, idrossipropil-b-ciclodestrina (HP-b-CD) e glucosio monoidrato.

La funzione dell'eccipiente polisorbato 80 nel Taxotere, e degli eccipienti HP-b-CD e povidone K-12 nel farmaco Docetaxel Teva Generics, è quella di solubilizzare il docetaxel per produrre una soluzione per infusione stabile nelle normali condizioni di conservazione e di impedire che il principio attivo aderisca alle pareti della confezione o che precipiti durante la conservazione, durante la diluizione in un deflussore e durante la procedura iniziale di infusione. Dopo l'infusione, il principio attivo e gli eccipienti vengono quasi totalmente diluiti nel plasma del paziente.

Durante la procedura decentralizzata lo Stato membro di riferimento ha espresso l'opinione che, sulla base dei dati in vitro sul legame delle proteine forniti dal richiedente, non si prevedono differenze rispetto al docetaxel legato o non legato alle proteine dopo l'infusione. Il presupposto si basa su dati provenienti da studi su animali. Considerati complessivamente, tutti i dati suggeriscono che l'esposizione a docetaxel ottenuta con Taxotere e con Docetaxel Teva Generics sia comparabile. Il principio "generico" è che in tali condizioni di esposizione comparabile, non è prevista alcuna differenza di efficacia e sicurezza del principio attivo (docetaxel). A questo proposito, lo Stato membro di riferimento ha dichiarato che l'applicazione di una diversa metodologia al fine di evitare la precipitazione del docetaxel nella sacca d'infusione (ovvero utilizzando aggregati HP-b-CD e povidone K-12 nel caso del farmaco Docetaxel Teva Generics e micelle di polisorbato nel caso del Taxotere) non compromette la conclusione di efficacia comparabile dato che tale conclusione si basa sull'esposizione finale al medesimo principio attivo, ovvero docetaxel, in entrambe le formulazioni.

Per quanto riguarda la sicurezza degli eccipienti, lo Stato membro di riferimento ha considerato che gli eccipienti povidone K-12 e HP-b-CD vengono utilizzati in altri prodotti medicinali per uso endovenoso e che sono stati pertanto somministrati a esseri umani. L'assenza di problemi di sicurezza provocati questi eccipienti è supportata inoltre dagli studi condotti su animali. Lo Stato membro di riferimento ha espresso pertanto il parere che i dati in vitro forniti, supportati da dati di farmacocinetica e farmacodinamica ottenuti sempre da studi animali, sono sufficienti a dimostrare un comportamento in vivo comparabile.

D'altro canto, secondo lo Stato membro interessato dissenziente, i dati in vitro forniti non sono invece sufficienti a dimostrare tale comportamento in vivo. I dubbi espressi hanno riguardato la

diversità delle formulazioni (complessi di ciclodestrina e micelle tradizionali) e il fatto che la formulazione generica di docetaxel non sia mai stata in realtà somministrata all'uomo.

Gli Stati membri interessati dissenzienti hanno sostenuto che il farmaco Docetaxel Teva Generics non sia equivalente al prodotto originale a causa dell'impiego di un diverso eccipiente. Il polisorbato formante micelle utilizzato nel prodotto originale è stato sostituito nel farmaco Docetaxel Teva Generics da un derivato della ciclodestrina che presenta una diversa forma di interazione con la sostanza medicinale. Dato che la formulazione del farmaco Docetaxel Teva Generics differisce da quella del prodotto originale, non possono essere escluse diverse caratteristiche di rilascio e di profilo farmacocinetico in vivo. La differenza di composizione è troppo evidente per poter concludere che questa potrebbe non avere alcuna influenza in vivo. I dati presentati dal richiedente non sono stati ritenuti sufficienti a dimostrare una similitudine e, dato che si tratta di una nuova formulazione complessa, la necessità di dati clinici è stata considerata imprescindibile. In conclusione, non è stato possibile raccomandare l'approvazione a meno che il richiedente non possa dimostrare profili farmacocinetici comparabili in vivo sull'uomo. Fino ad ora non è stato condotto alcuno studio sull'uomo con questa nuova formulazione. Uno studio sulla bioequivalenza precedente l'autorizzazione all'immissione in commercio potrebbe inoltre fornire almeno alcune rassicurazioni relativamente all'aspetto della sicurezza.

Lo scopo della valutazione è stato chiarire se l'esposizione sistemica a docetaxel per Taxotere e per il farmaco Docetaxel Teva Generics sia equivalente. Si presume che, qualora sia possibile assicurare che l'esposizione sistemica al principio attivo del farmaco innovatore Taxotere e di Docetaxel Teva Generics è identica, anche la sicurezza e l'efficacia relativamente a docetaxel saranno identiche. Il punto principale della discussione ha perciò riguardato due aspetti, ovvero se la frazione libera immediatamente seguente l'infusione di Taxotere e del farmaco Docetaxel Teva Generics è uguale, e se docetaxel è rilasciato a una velocità sufficientemente simile dalle micelle di Taxotere e dall'HP-b-CD di Docetaxel Teva Generics. Inoltre sono stati valutati la solidità dei dati forniti, provenienti da studi condotti su animali, e il livello di estrapolazione dai dati in vitro alla situazione in vivo.

Il richiedente ha discusso questi aspetti nelle sue risposte all'elenco delle questioni in sospeso del deferimento, così come riportato sotto:

- La formulazione proposta è adeguatamente giustificata (volta a ottenere un'esposizione comparabile a docetaxel, mentre il richiedente non dichiara alcun miglioramento nel rapporto rischio-beneficio)
- La qualità farmaceutica del farmaco Docetaxel Teva Generics è equiparabile a quella di Taxotere
- I dati di modellazione molecolare che descrivono la debole affinità verso HP-b-CD e l'elevata affinità legante verso le proteine del plasma indicano che il legame con le proteine del plasma è la forza motrice che permette la diffusione di docetaxel nel flusso ematico, mentre HP-b-CD ha un effetto ridotto o assente. Secondo il QWP è dimostrato che docetaxel presente nella formulazione del farmaco Docetaxel Teva Generics sia circondato da molecole di ciclodestrina, per cui si verifica un complesso di esclusione piuttosto che di inclusione. Tra docetaxel e le molecole di ciclodestrina sono inoltre previste deboli forze di interazione.
- I dati in vitro sul legame delle proteine presentati durante la procedura iniziale, la procedura di riferimento del CMD(h) e l'attuale procedura di riferimento del CHMP hanno indicato che a concentrazioni clinicamente rilevanti il modello di dissociazione e il legame delle proteine è simile per il docetaxel presente nel farmaco Docetaxel Teva Generics e nel Taxotere.
- Nella seconda fase di questo deferimento è stato spiegato che è altamente improbabile che micelle di polisorbato 80 rimangano presenti a 3 ore dall'infusione di Taxotere, con possibili effetti sulla farmacocinetica di docetaxel. Il richiedente ha dimostrato in modo convincente

che la concentrazione micellare critica nel plasma è notevolmente superiore rispetto alla concentrazione micellare critica spesso riportata in acqua, di 0,012 mM. Tale concentrazione aumentata rende meno probabile che micelle di polisorbato siano in effetti presenti nel flusso ematico, anche poco dopo l'infusione. Inoltre, le micelle di polisorbato 80 sono altamente instabili e scompariranno rapidamente a causa dell'idrolisi e del metabolismo attraverso la carbossilesterasi del plasma. I dati pubblicati mostrano che la concentrazione di polisorbato 80 seguente all'infusione di Taxotere precipita al di sotto della concentrazione micellare critica nel plasma immediatamente durante l'infusione. Perciò, l'aumentata frazione libera di docetaxel dovuta alle micelle di polisorbato 80 non sembra essere presente, quindi non è rilevante per la situazione attuale.

- L'assenza di un effetto rilevante è in linea con i dati in vitro ottenuti nell'ambito della presente richiesta, dove in un raffronto diretto per Taxotere non è stata osservata alcuna differenza nel docetaxel libero in relazione ai fattori di diluizione, e la stessa assenza di effetti è stata osservata per Docetaxel Teva Generics. I risultati degli studi in vitro possono essere considerati in linea con le aspettative attuali basate su una valutazione accurata dei dati fisico-chimici disponibili su questo argomento, così come forniti nelle risposte all'elenco delle questioni aperte del deferimento.
- I dati farmacodinamici e farmacocinetici di supporto sono stati ottenuti da modelli animali, e indicano comparabilità rispetto alla farmacocinetica, alla farmacodinamica e ai parametri tossicologici di docetaxel (studi su ratto e scimmia).
- Gli eccipienti povidone K-12 e HP-b-CD che sono utilizzati nel farmaco Docetaxel Teva Generics, ma non in Taxotere, sono già conosciuti grazie al loro uso in altri prodotti medicinali e non sono previsti problemi relativamente alla sicurezza. Questa considerazione è supportata inoltre dai dati degli studi condotti sugli animali.
- La valutazione per il farmaco Docetaxel Teva Generics è in linea con precedenti richieste di prodotti generici contenenti docetaxel, dove venivano impiegati eccipienti noti, ma diversi.

Il richiedente è stato invitato a comparire di fronte al CHMP il 15 febbraio 2011 per un'esposizione orale al fine sostenere e difendere la propria posizione rispetto alle argomentazioni presentate nelle risposte.

Il richiedente ha anche sottolineato che i dati di Loos et al analizzati non supportano alcuna variazione nella frazione libera in un range di concentrazione in vitro clinicamente rilevante. È stata presentata un'ulteriore prova sul fatto che i dati clinici sulla frazione libera durante l'infusione non supportano alcun effetto transitorio sulla frazione libera (Acharya et al., 2004).

Ad ogni modo, considerando i dati della letteratura presentati dal richiedente, alcuni membri del CHMP hanno evidenziato che, secondo i dati di Wang et al. (2010), la concentrazione micellare critica del polisorbato 80 nella concentrazione delle proteine del plasma umano non era sostanzialmente maggiore rispetto al range clinicamente rilevante dei livelli post-infusione del polisorbato 80 (da Taxotere), riportato da Webster et al. (1997). È stata inoltre discussa la necessità di dati sull'uomo, in particolare almeno sulle prime 3 ore, visto che i dati in vitro non sono predittivi della velocità di rilascio nel sangue umano.

Tuttavia, considerando tutte le informazioni disponibili sul farmaco Docetaxel Teva Generics, come per esempio i dati forniti dal richiedente, le prove della letteratura presentate a sostegno e le argomentazioni espresse durante l'esposizione orale, la maggioranza del CHMP ha ritenuto che il richiedente abbia presentato rassicurazioni sufficienti sul fatto che l'esposizione sistemica al principio attivo sia uguale per il prodotto innovatore Taxotere e per Docetaxel Teva Generics e che per tale ragione gli aspetti di efficacia e sicurezza relativi a docetaxel siano allo stesso modo identici. Per questo motivo il rapporto rischio-beneficio per il farmaco Docetaxel Teva Generics è positivo.

Motivi del parere favorevole

Considerato che:

- I dati in vitro sul legame delle proteine fanno riferimento a un'esposizione a docetaxel comparabile ottenuta da Taxotere e da Docetaxel Teva Generics.
- Questa considerazione è supportata da dati non clinici provenienti da studi animali.
- Per quanto riguarda la sicurezza relativamente agli eccipienti, è stato considerato che gli eccipienti povidone K-12 e HP-b-CD sono stati utilizzati in altri prodotti medicinali per uso intravenoso e che sono stati pertanto utilizzati sull'uomo.

Il CHMP ha raccomandato la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per la quale il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo rispecchiano le versioni definitive elaborate durante la procedura del gruppo di coordinamento indicata nell'Allegato III per il farmaco Docetaxel Teva Generics e denominazioni associate (vedere Allegato I).