

## **Anness II**

***Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal opinjoni pożittiva, ippreżentati mill-Aġenzija Ewropea tal-Mediċini***

# Konklużjonijiet xjentifiċi

## Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Docetaxel Teva Generics (ara Anness I)

Docetaxel (N-Debenzoyl-N-tert-butoxycarbonyl-10-deacetyl taxol) huwa taxane semi-sintetiku b'attività anti-neoplastika ċitotossika. Minhabba li l-forma farmaċewtika ta' Docetaxel Teva Generics (trab għal soluzzjoni għal infużjoni) hija differenti mill-prodott ta' referenza (konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni), ġiet ippreżentata applikazzjoni ibrida għal awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAA) għal Docetaxel Teva Generics 20 mg / 80 mg, Trab u Solvent għal Soluzzjoni għal Infużjoni, 20 mg u 80 mg, skont id-Direttiva 2001/83/KE, Artikolu 10(3).

Il-prodott ta' referenza huwa Taxotere, konċentrat u solvent għal soluzzjoni għal infużjoni (20 mg u 80 mg), minn Sanofi-Aventis Franza. Dan il-prodott ta' referenza kien approvat permezz ta' proċedura ċentralizzata u ilu jitqiegħed fis-suq fl-Ewropa sa minn Novembru 1995.

Il-formulazzjoni ta' Docetaxel Teva Generics mhijiex l-istess bħal tal-prodott ta' referenza minhabba illi tintuża sustanza mhux attiva differenti. Il-formulazzjoni ta' referenza fiha polysorbate 80 bħala sustanza mhux attiva, filwaqt li l-formulazzjoni ġenerika fiha povidone K12, hydroxypropylbetadex (HP-b-CD) u monoidrat tal-glukosju bħala sustanzi mhux attivi.

Il-funzjoni tas-sustanzi mhux attivi polysorbate 80 f'Taxotere, u ta' HP-b-CD u ta' povidone K12 f'Docetaxel Teva Generics, hija li jhollu docetaxel u jipproduċu soluzzjoni għal infużjoni li hija stabbli waqt il-ħażna, u li jipproteġu lill-kompost attiv milli jeħel mal-ħitan tal-kontenitur jew milli jippreċipita waqt il-ħażna, waqt id-dilwizzjoni f'infusat, u waqt il-proċedura inizjali ta' infużjoni. Wara l-infużjoni, l-ingredjent attiv u s-sustanzi mhux attivi jiġu dilwiti ħafna fil-plażma tal-pazjent.

Matul il-proċedura deċentralizzata, l-Istat Membru ta' referenza (RMS) kien tal-fehma li fuq il-baži tad-dejta in vitro dwar l-irbit tal-proteina mogħtija mill-Applikant, ma huma mistennija l-ebda differenzi fir-rigward ta' docetaxel mhux marbut u docetaxel marbut ma' proteina wara l-infużjoni. Din is-suppożizzjoni hija appoġġata mid-dejta pprovduta dwar l-annimali. Kien maħsub li d-dejta kollha kkunsidrata, b'mod kollettiv tissuggerixxi bis-sħiħ espożizzjoni komparabbli ta' docetaxel miksuba minn Taxotere u Docetaxel Teva Generics. Il-prinċipju 'ġeneriku' huwa li taħt dawk il-kundizzjonijiet ta' espożizzjoni komparabbli, l-ebda differenza fl-effikaċja u s-sigurtà relatata mas-sustanza attiva (docetaxel) ma hija mistennija. F'dan ir-rigward kienet il-fehma tal-RMS li, l-fatt li kienet applikata metodoloġija differenti biex tiġi evitata l-preċipitazzjoni ta' docetaxel fil-borża tal-infużjoni (jiġifieri, l-użu ta' aggregati HP-b-CD u povidone K-12 fil-każ ta' Docetaxel Teva Generics minflok miċelli ta' polysorbate fil-każ ta' Taxotere), ma jfixkilx lill din il-konklużjoni ta' effikaċja komparabbli, minhabba li din il-konklużjoni hija bbażata fuq l-espożizzjoni finali tas-sustanza attiva identika –docetaxel, fiż-żewġ formulazzjonijiet.

Fir-rigward ta' sigurtà relatata mas-sustanzi mhux attivi, l-RMS ikkunsidra li s-sustanzi mhux attivi differenti povidone K12 u HP-b-CD qegħdin jintużaw minn prodotti mediċinali oħra għall-użu ġol-vini, u għalhekk ġew applikati għall-bnedmin. In-nuqqas ta' kwistjonijiet dwar is-sikurezza kkważati minn dawn is-sustanzi mhux attivi kien appoġġat ukoll minn dejta dwar l-annimali. L-RMS kien għalhekk tal-fehma li d-dejta in vitro pprovduta, appoġġata mid-dejta PK u PD mill-annimali, hija biżżejjed biex turi mġiba in vivo komparabbli.

Madankollu skont l-Istat Membru kkonċernat (CMS) li oġġezzjona, id-dejta in vitro pprovduta ma kinitx biżżejjed biex turi mġiba in vivo simili. Kien hemm tħassib li l-formulazzjonijiet (kumplessi ta' cyclodextrin vs. miċelli tradizzjonali) huma differenti, u li din il-formulazzjoni ġenerika ta' docetaxel qatt ma kienet ingħatat lill-bnedmin.

Is-CMS li oġġezzjonaw argumentaw li l-formulazzjoni ta' Docetaxel Teva Generics mhijiex ekwivalenti għall-oriġinatur għaliex tintuża sustanza mhux attiva differenti. Il-polysorbate li jifforma l-miċelli wżat fl-oriġinatur huwa skambjat ma' derivattiva ta' cyclodextrin f' Docetaxel Teva Generics, li għandha forma ta' azzjoni differenti mas-sustanza tal-medicina. Ladarba l-formulazzjoni ta' Docetaxel Teva Generics hija differenti minn dik tal-oriġinatur, ma jistgħux jiġu esklużi l-karatteristiċi differenti ta' rilaxx u l-profil farmakokinetiku in vivo. Id-differenza fil-kompożizzjoni hija wisq qawwija għal konklużjoni li din id-differenza jista' ma jkollha l-ebda impatt in vivo. Id-dejta pprezentata mill-applikant ma kinitx ikkunsidrata li hija biżżejjed biex tiddikjara similarità, u minħabba li din hija formulazzjoni kumplessa ġdida, tqies li dejta klinika kienet meħtieġa. Bħala konklużjoni, ma setgħetx tiġi rakkomandata approvazzjoni sakemm l-applikant seta' juri profili PK komparabbli in vivo fil-bniedem. Sa issa, ma sar l-ebda studju fuq il-bniedem b'din il-formulazzjoni l-ġdida. Benefiċċju addizzjonali ta' studju ta' bijoekwivalenza qabel awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għaldaqstant ikun li studju bħal dan jagħti imqar xi riassigurazzjoni fir-rigward tas-sigurtà.

L-għan tal-valutazzjonijiet kien li jiċċaraw jekk l-espożizzjoni sistemika għal docetaxel minn Taxotere u Docetaxel Teva Generics hijiex ugwali. Huwa preżunt li jekk tiġi pprovduta assigurarazzjoni suffiċjenti li l-espożizzjoni sistemika għall-ingredjent attiv bejn l-innovatur Taxotere u Docetaxel Teva Generics hija l-istess, għalhekk is-sigurtà u l-effikaċja fir-rigward ta' docetaxel jkun l-istess ukoll. Għalhekk, il-punt ewlieni għad-diskussjoni kien jekk il-frazzjoni ħielsa immedjatament wara l-infużjoni ta' Taxotere u Docetaxel Teva Generics hijiex l-istess, u jekk docetaxel huwix rilaxxat b'rata ugwali biżżejjed mill-miċelli ta' Taxotere u Docetaxel Teva Generics HP-b-CD. Barra minn hekk, ġiet evalwata l-affidabilità tad-dejta pprovduta dwar l-annimali, u l-livell ta' estrapolazzjoni mid-dejta in vitro għas-sitwazzjoni in vivo.

L-Aplikant iddiskuta dawn il-kwistjonijiet skont it-tweġibiet tagħhom għal-Lista ta' Riferiment ta' Kwistjonijiet Pendenti (LoOI), kif diskuss hawn taħt:

- Il-formulazzjoni proposta hija ġġustifikata b'mod adegwat (li l-mira tagħha hija li tikseb espożizzjoni komparabbli għal docetaxel, billi l-ebda titjib fil-benefiċċju-riskju ma ġie ddikjarat mill-applikant)
- Il-kwalità farmaċewtika ta' Docetaxel Teva Generics hija komparabbli ma' dik ta' Taxotere.
- Id-dejta dwar l-immudellar molekulari li tiddeskrivi l-affinità relattiva dgħajfa għal HP-b-CD, u l-affinità għal rabta għolja mal-proteini tal-plażma, tindika li r-rabta mal-proteini tal-plażma se tkun il-forza għad-distribuzzjoni ta' docetaxel fid-demm, b'effett minuri biss – jekk affattu - ta' HP-b-CD. Skont il-QWP, huwa meqjus muri li docetaxel fil-formulazzjoni Docetaxel Teva Generics huwa mdawwar minn għadd ta' molekuli ta' cyclodextrin, u għalhekk huwa kumpless ta' esklużjoni milli kumpless ta' inklużjoni, b'forzi dgħajfa ta' interazzjoni mistennija bejn il-molekuli ta' docetaxel u ta' cyclodextrin.
- Id-dejta dwar ir-rabta mal-proteini in vitro sottomessi waqt il-proċedura tal-bidu, il-proċedura ta' riferiment tas-CMD(h) u l-proċedura ta' riferiment attwali tas-CHMP indikat li l-mudell ta' dissoċjazzjoni u r-rabta mal-proteini hija simili għal docetaxel minn Docetaxel Teva Generics u minn Taxotere f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti.
- Fit-tieni fażi ta' dan ir-Riferiment, ġie magħmul ċari huwa ferm impossibbli li l-miċelli ta' polysorbate 80 jibqgħu preżenti għal 3 sigħat wara l-infużjoni ta' Taxotere, b'effett possibbli fuq il-farmakokinetika ta' Docetaxel. L-Aplikant ipprova argumenti konvinċenti li s-CMC fil-plażma huwa ħafna ogħla mis-CMC ġeneralment irrapportat fl-ilma ta' 0.012 mM. Din iż-żieda fis-CMC tagħmilha inqas probabbli li l-miċelli ta' polysorbate huma verament preżenti fid-demm, anki ftit żmien wara l-infużjoni. Barra minn hekk, miċelli ta' polysorbate 80 huma instabbli ħafna u jisparixxu malajr minħabba l-idrolizi u l-metabolizmu minn carboxyesterases tal-plażma. Id-dejta ppubblikata turi li l-koncentrazzjoni ta' polysorbate 80

wara infużjoni ta' Taxotere f'pazjenti reali taqa' taħt il-konċentrazzjoni kritika ta' miċelli (CMC) fil-plażma immedjatament wara l-infużjoni. Għalhekk, iż-żieda putattiva fil-frazzjoni ta' docetaxel ħieles permezz ta' miċelli ta' polysorbate 80 ma tidhirx li hija preżenti, u għalhekk mhijiex rilevanti għas-sitwazzjoni attwali.

- In-nuqqas ta' effett rilevanti huwa skont id-dejta in vitro miksuba f'din l-applikazzjoni, fejn f'paragun ras għal ras, l-ebda differenza f'docetaxel ħieles fir-rigward ta' fatturi ta' dilwizzjoni ma kienu osservati għal Taxotere, u l-istess nuqqas ta' effett kien osservat għal Docetaxel Teva Generics. Ir-riżultati tal-istudji in vitro issa jistgħu jiġu kkunsidrati skont l-aspettattivi attwali fuq bażi ta' evalwazzjoni bir-reqqa tad-dejta fiżikokimika disponibbli dwar dan is-sugġett, kif mogħtija fit-tweġibiet għar-riferiment tal-LoOI.
- Dejta PD u PK ta' appoġġ inkisbet minn mudelli ta' annimali, u tindika komparabilità fir-rigward tal-farmakokinetika ta' docetaxel (far, xadina), farmakodinamiċi u parametri tossikoloġiċi.
- Is-sustanzi mhux attivi povidone K-12 u HP-b-CD li huma wżati f'Docetaxel Teva Generics, iżda mhumiex użati f'Taxotere, huma magħrufa minn prodotti mediċinali oħra, u ma hija mistennija l-ebda kwistjoni tas-sigurtà. Din is-suppożizzjoni hija appoġġata mid-dejta dwar l-annimali.
- Il-valutazzjoni għal dan id-Docetaxel Teva Generics hija konformi ma' applikazzjonijiet preċedenti għall-prodotti ġeneriċi ta' docetaxel, fejn kienu applikati sustanzi mhux attivi magħrufa iżda differenti.

L-applikant kien mistieden li jattendi għal spjegazzjoni orali quddiem is-CHMP fil-15 ta' Frar 2011 biex jiddefendi l-pożizzjoni tagħhom fir-rigward tal-argumenti tagħhom ippreżentati fit-tweġibiet tagħhom.

Wieħed mill-punti li kien emfasizzat mill-applikant kien li d-dejta riveduta minn Loos et al ma tappoġġax tibdil fil-frazzjoni ħielsa fuq firxa ta' konċentrazzjoni klinikament rilevanti in vitro. Għet ippreżentata wkoll aktar evidenza li d-dejta klinika dwar frazzjoni ħielsa waqt l-infużjoni ma tappoġġax kwalunkwe effett li jgħaddi fuq il-frazzjoni ħielsa (Acharya et al., 2004).

Madankollu meta tqieset id-dejta mid-dokumentazzjoni ppreżentata mill-applikant, xi membri tas-CHMP innotaw li skont id-dejta minn Wang et al (2010), is-CMC ta' polysorbate 80 fil-konċentrat tal-proteini tal-plażma tal-bniedem ma kienx sostanzjalment akbar mill-firxa klinikament rilevanti ta' livelli wara l-infużjoni ta' polysorbate 80 (minn Taxotere) irrapportat minn Webster et al (1997). Il-ħtieġa għal dejta dwar il-bnedmin għet diskussa wkoll – li tiffoka fuq għallinqas l-ewwel 3 sigħat, minħabba li d-dejta in vitro ma tbassarx ir-rata ta' rilaxx fid-demem tal-bnedmin.

Madankollu meta tqieset l-informazzjoni kollha disponibbli fil-każ ta' Docetaxel Teva Generics, jiġifieri d-dejta tal-applikant, l-evidenza mid-dokumentazzjoni sottomessa b'appoġġ, kif ukoll l-argumenti ppreżentati waqt l-ispejgazzjoni orali, il-maġġoranza tas-CHMP kienu tal-fehma li hija pprovduta riassigurazzjoni suffiċjenti mill-applikant li espożizzjoni sistemika għall-ingredjent attiv bejn l-innovatur Taxotere u Docetaxel Teva Generics hija tabilhaqq l-istess, u għalhekk is-sigurtà u l-effikaċja fir-rigward ta' docetaxel huma wkoll l-istess. Għalhekk il-bilanċ ta' riskju-benefiċċju għal Docetaxel Teva Generics huwa wieħed pożittiv.

## **Raġunijiet għall-opinjoni pożittiva**

Billi

- Id-dejta dwar ir-rabta mal-proteina in vitro tindika espożizzjoni komparabbli ta' docetaxel miksuba minn Taxotere u Docetaxel Teva Generics;

- Din is-suppożizzjoni hija appoġġata mid-dejta mhux klinika dwar l-animali;
- Fir-rigward tas-sigurtà relatata mas-sustanzi mhux attivi, tqies li s-sustanzi mhux attivi differenti povidone K-12 u HP-b-CD jintużaw fi prodotti mediċinali oħra għall-użu ġol-vina, u għalhekk ġew applikati qabel fil-bnedmin.

Is-CHMP irrakkomanda l-għoti ta' awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, li għaliha, is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif jibqgħu skont il-verżjonijiet finali miksuba waqt il-proċedura tal-grupp ta' Koordinazzjoni kif imsemmi f'Anness III għal Docetaxel Teva Generics u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I).