

Anexa II

***Concluzii științifice și motive pentru avizul favorabil prezentate de
Agenția Europeană pentru Medicamente***

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Docetaxel Teva Generics (vezi Anexa I)

Docetaxel (N-debenzoil-N-terț-butoxicarbonil-10-deacetyl taxol) este un taxan semisintetic cu activitate antineoplazică citotoxică. Întrucât forma farmaceutică a Docetaxel Teva Generics (pulbere pentru soluție perfuzabilă) diferă de cea a produsului de referință (concentrat pentru soluție perfuzabilă), a fost înaintată o cerere hibridă de autorizare de introducere pe piață (CAIP) pentru Docetaxel Teva Generics 20 mg/80 mg, pulbere și solvent pentru soluție perfuzabilă, 20 mg și 80 mg, în conformitate cu Directiva 2001/83/CE, articolul 10 alineatul (3).

Produsul de referință este Taxotere, concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă (20 mg și 80 mg), creat de Sanofi-Aventis France. Acest produs de referință a fost aprobat prin intermediul procedurii centralizate și este comercializat în Europa din noiembrie 1995.

Formula Docetaxel Teva Generics nu este aceeași cu cea a produsului de referință, deoarece se utilizează un excipient diferit. Formula de referință conține polisorbitat 80 ca excipient, în timp ce formula generică are în compoziție povidonă K12, hidroxipropilbetadex (HP-b-CD) și glucoză monohidrat ca excipienți.

Funcția excipienților polisorbitat 80 din Taxotere și HP-b-CD și povidonă K12 din Docetaxel Teva Generics este de a solubiliza docetaxelul pentru a produce o soluție perfuzabilă care să fie stabilă la depozitare și pentru a proteja împotriva aderenței compusului activ de pereții recipientului sau a precipitării acestuia în timpul depozitării, în timpul diluării într-un perfuzat și în timpul procedurii de perfuzare inițială. În urma perfuzării, ingredientul activ și excipienții sunt extrem de diluați în plasma pacientului.

În cadrul procedurii descentralizate, statul membru de referință (SMR) a fost de părere că, pe baza datelor de legare proteică in vitro prezentate de solicitant, nu se preconizează diferențe în ceea ce privește docetaxelul nelegat și cel legat proteic după perfuzie. Această supoziție este confirmată de datele de la animale prezentate. S-a considerat că toate datele analizate colectiv sugerează ferm o expunere comparabilă la docetaxel obținută în urma administrării de Taxotere și de Docetaxel Teva Generics. Principiul „generic” este că, în aceste condiții de expunere comparabilă, nu se preconizează nicio diferență în materie de eficacitate și de siguranță asociată substanței active (docetaxelului). În acest sens, în opinia SMR, faptul că s-a aplicat o metodologie diferită pentru a evita precipitarea docetaxelului în punga de perfuzie (respectiv, utilizarea agregatelor de HP-b-CD și a povidonei K-12 în cazul Docetaxel Teva Generics în locul micelilor de polisorbitat în cazul Taxotere) nu are niciun efect asupra concluziei legate de eficacitatea comparabilă, deoarece această concluzie se bazează pe expunerea finală la substanța activă identică – docetaxel în ambele formule.

În ceea ce privește siguranța asociată excipienților, SMR a considerat că excipienții diferiți, povidona K12 și HP-b-CD, sunt utilizați și în alte produse medicamentoase destinate administrării intravenoase și, astfel, au mai fost aplicate la oameni. Lipsa problemelor de siguranță cauzate de acești excipienți a fost, de asemenea, confirmată de datele de la animale. Prin urmare, SMR a considerat că datele in vitro prezentate, confirmate de date farmacocinetice și farmacodinamice de la animale, sunt suficiente pentru a demonstra un comportament in vivo comparabil.

Cu toate acestea, potrivit statului membru în cauză (SMC) care a ridicat obiecții, datele in vitro prezentate nu au fost suficiente pentru a demonstra un comportament in vivo similar. Au fost exprimate motive de îngrijorare legate de faptul că formulele (complexele de ciclodextrine față de

micelele tradiționale) sunt diferite și că această formulă generică a docetaxelului nu a fost niciodată administrată la om.

Statele membre în cauză care au ridicat obiecții au argumentat că formula Docetaxel Teva Generics nu este echivalentă cu cea a produsului original întrucât se utilizează un alt excipient. Polisorbitul care formează micelul utilizat în produsul original este înlocuit cu un derivat de ciclodextrină în Docetaxel Teva Generics, care are o formă diferită de interacțiune cu substanța medicamentoasă. Întrucât formula Docetaxel Teva Generics este diferită de cea a produsului original, nu se pot exclude caracteristici de eliberare diferite și un profil farmacocinetic in vivo diferit. Diferența de compoziție este prea însemnată pentru a se putea emite concluzia că este posibil ca această diferență să nu aibă niciun efect in vivo. Datele prezentate de solicitant nu au fost considerate suficiente pentru a putea invoca similitudinea și, întrucât aceasta este o nouă formulă complexă, s-a considerat că sunt necesare date clinice. În concluzie, nu s-ar putea recomanda aprobarea decât dacă solicitantul ar putea demonstra profiluri farmacocinetice comparabile in vivo la om. Până în prezent, nu s-a desfășurat niciun studiu la om cu această nouă formulă. Un beneficiu suplimentar al unui studiu de bioechivalență înainte de acordarea autorizației de introducere pe piață ar fi acela că un astfel de studiu ar oferi cel puțin un anumit grad de certitudine cu privire la siguranță.

Scopul evaluării a fost de a clarifica dacă expunerea sistemică la docetaxel din Taxotere și din Docetaxel Teva Generics este egală. Se presupune că, dacă se furnizează suficiente reasigurări cu privire la faptul că expunerea sistemică la ingredientul activ este aceeași în cazul produsului inovator Taxotere și al Docetaxel Teva Generics, atunci și siguranța și eficacitatea asociate cu docetaxel vor fi aceleași. Prin urmare, ca principal punct de discuție, s-a dezbătut dacă fracția liberă disponibilă imediat după perfuzia cu Taxotere și Docetaxel Teva Generics este aceeași și dacă docetaxelul este eliberat într-o rată suficient de egală din micelul de Taxotere și din HP-b-CD al Docetaxel Teva Generics. De asemenea, s-au evaluat viabilitatea datelor de la animale prezentate și nivelul de extrapolare de la datele in vitro la situația in vivo.

Solicitantul a abordat aceste aspecte în răspunsurile sale la lista de probleme nerezolvate din cadrul procedurii de sesizare, astfel cum se prezintă mai jos:

- Formula propusă este justificată în mod adecvat (urmărind obținerea unei expuneri comparabile la docetaxel, având în vedere că solicitantul nu invocă un raport risc/beneficiu îmbunătățit)
- Calitatea farmaceutică a Docetaxel Teva Generics este comparabilă cu cea a Taxotere.
- Datele de modelare moleculară care descriu afinitatea relativ slabă pentru HP-b-CD și înalta afinitate de legare de proteinele plasmatiche indică faptul că legarea de proteinele plasmatiche va constitui forța motrice pentru distribuția docetaxelului în fluxul sanguin, cu un efect minor – sau chiar absent – al HP-b-CD. Potrivit Grupului de lucru pentru calitate (QWP), se consideră că s-a demonstrat faptul că docetaxelul din formula Docetaxel Teva Generics este înconjurat de un număr de molecule de ciclodextrină, astfel încât este mai degrabă un complex de excludere și nu un complex de includere, cu forțe de interacțiune nesemnificative preconizate între moleculele de docetaxel și cele de ciclodextrină.
- Datele de legare proteică in vitro prezentate în timpul procedurii inițiale, al procedurii de sesizare a CMD(h) și al procedurii actuale de sesizare a CHMP au indicat că modelul de disociere și legarea proteică sunt similare pentru docetaxelul din Docetaxel Teva Generics și din Taxotere la concentrații relevante la nivel clinic.
- În cea de-a doua rundă a acestei proceduri de sesizare, s-a precizat că este foarte puțin probabil ca micelul de polisorbit 80 să rămână prezent timp de 3 ore după perfuzia cu Taxotere, putând avea un efect asupra farmacocineticii docetaxelului. Solicitantul a prezentat argumente convingătoare că valoarea CMC din plasmă este mult mai mare decât

valoarea raportată adesea a CMC din apă de 0,012 mM. Această valoare crescută a CMC scade și mai mult șansele ca micellele de polisorbit să fie cu adevărat prezente în fluxul sanguin, chiar și la foarte scurt timp după perfuzie. Mai mult, micellele de polisorbit 80 sunt foarte instabile și dispar rapid din cauza hidrolizelor și metabolizării de către carboxiesterazele plasmatiche. Datele publicate arată că, în urma perfuziei cu Taxotere, concentrația de polisorbit 80 la pacienții reali scade sub concentrația critică micelară (CMC) din plasmă imediat în timpul perfuziei. Prin urmare, fracția liberă prezumtiv crescută a docetaxelului prin intermediul micellelor de polisorbit 80 nu pare să fie prezentă și, astfel, nu este relevantă pentru situația reală.

- Absența unui efect relevant este în concordanță cu datele in vitro obținute în cadrul acestei cereri, în care, în baza unei comparații directe, nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește docetaxelul liber în raport cu factorii de diluție pentru Taxotere, aceeași lipsă a efectului fiind observată și pentru Docetaxel Teva Generics. Rezultatele studiilor in vitro pot fi acum considerate a fi în concordanță cu așteptările actuale pe baza unei evaluări aprofundate a datelor fizico-chimice disponibile pe această temă, prezentate în răspunsurile la lista de probleme nerezolvate din cadrul procedurii de sesizare.
- Au fost obținute date farmacodinamice și farmacocinetice justificative de la modele animale, indicând o comparabilitate în ceea ce privește farmacocinetica (la șobolani, maimuțe), farmacodinamica și parametrii toxicologici ai docetaxelului.
- Excipienții povidonă K-12 și HP-b-CD care sunt utilizați în Docetaxel Teva Generics, dar care nu sunt incluși în Taxotere, sunt cunoscuți de la alte produse medicamentoase și nu se preconizează deci probleme de siguranță. Această supoziție este, de asemenea, confirmată de datele de la animale.
- Evaluarea pentru Docetaxel Teva Generics este în concordanță cu cererile anterioare pentru produse generice pe bază de docetaxel, în care s-au utilizat excipienți cunoscuți, dar diferiți.

Solicitantul a fost invitat să participe la o explicație verbală înaintea CHMP la 15 februarie 2011 pentru a-și apăra poziția cu privire la argumentele prezentate în răspunsurile sale.

Unul dintre punctele evidențiate de solicitant a fost acela că datele Loos et al evaluate nu confirmă modificările fracției libere într-un interval de concentrații clinic relevant in vitro. Au fost, de asemenea, prezentate dovezi suplimentare potrivit cărora datele clinice privind fracția liberă în timpul perfuziei nu confirmă eventualele efecte tranzitorii asupra fracției libere (Acharya et al., 2004).

Cu toate acestea, luând în considerare datele din literatura de specialitate prezentate de solicitant, unii membri ai CHMP au observat că, potrivit datelor obținute de Wang et al (2010), valoarea CMC a polisorbitului 80 în concentrația proteinelor plasmatiche umane nu este semnificativ mai mare decât intervalul clinic relevant de niveluri post-perfuzie ale polisorbitului 80 (din Taxotere) raportat de Webster et al (1997). A fost, de asemenea, discutată necesitatea datelor obținute la om – cu axare pe cel puțin primele 3 ore, întrucât datele in vitro nu prognozează rata de eliberare în sângele uman.

Cu toate acestea, ținând cont de toate informațiile disponibile în cazul Docetaxel Teva Generics, respectiv, datele solicitantului, dovezile din literatura de specialitate prezentate în sprijinul cererii, precum și argumentele prezentate în cadrul explicației verbale, CHMP a considerat, în majoritate, că sunt furnizate suficiente reasigurări de către solicitant privind faptul că expunerea sistemică la ingredientul activ este într-adevăr identică între produsul inovator Taxotere și Docetaxel Teva Generics; în consecință, siguranța și eficacitatea asociate cu docetaxel sunt identice. Prin urmare, raportul beneficiu/risc pentru Docetaxel Teva Generics este pozitiv.

Motive pentru avizul favorabil

Întrucât

- Datele de legare proteică in vitro indică o expunere comparabilă la docetaxel obținută după administrarea de Taxotere și de Docetaxel Teva Generics;
- Această supoziție este confirmată de datele non-clinice de la animale;
- În ceea ce privește siguranța asociată excipienților, s-a considerat că excipienții diferiți, povidona K-12 și HP-b-CD, sunt utilizați și în alte medicamente destinate administrării intravenoase și, astfel, au fost aplicate în prealabil la oameni.

CHMP a recomandat acordarea autorizației de introducere pe piață pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul rămân în conformitate cu versiunile finale obținute în timpul procedurii Grupului de coordonare, după cum se menționează în Anexa III pentru Docetaxel Teva Generics și denumirile asociate (vezi Anexa I).