

II. melléklet

***Az Európai Gyógyszerügynökség által beterjesztett tudományos
következtetések, valamint a pozitív vélemény indoklása***

Tudományos következtetések

A Docetaxel Teva Generics (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összegzése

A Docetaxel (N-debenzoil-N-tercbutoxi-karbonil-10-deacetyl-taxol) egy félszintetikus taxán, amely citotoxikus és daganatellenes hatással rendelkezik. Mivel a Docetaxel Teva Generics gyógyszerformája (por oldatos infúzióhoz) különbözik a referenciakészítménytől (koncentrátum oldatos infúzióhoz), így a 2001/83/EK irányelv 10. cikkének (3) bekezdése szerint a Docetaxel Teva Generics 20 mg / 80 mg, por és oldószer oldatos infúzióhoz, 20 mg és 80 mg készítményekre vonatkozóan egy hibrid forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet nyújtottak be.

A referenciakészítmény a Sanofi-Aventis France által forgalmazott Taxotere koncentrátum és oldószer oldatos infúzióhoz (20 és 80 mg). A referenciakészítményt központosított eljárás keretében engedélyezték, és 1995 novembere óta forgalmazzák Európában.

A Docetaxel Teva Generics gyógyszerformája nem egyezik meg a referenciakészítménnyel, mivel más segédanyagot alkalmaznak benne. A referenciakészítményben segédanyagként poliszorbát 80, míg a generikus készítményben povidon K-12, hidroxipropilbetadex (HP-b-CD) és glükóz-monohidrát van.

A Taxotere-ben lévő poliszorbát 80, illetve a Docetaxel Teva Generics-ben lévő HP-b-CD és povidon K-12 segédanyagok rendeltetése az, hogy oldékonnyá tegyék a docetaxelt, ami által olyan oldatos infúzió állítható elő, amely tárolás során stabil marad, továbbá védjék a hatóanyagot attól, hogy az a tartály falára kitapadjon, illetve kicsapódjon a gyógyszer tárolása, infúziós oldattá történő hígítása során, valamint az infúziós eljárás kezdeti szakaszában. Az infúzió után a hatóanyag és a segédanyagok jelentősen hígulnak a beteg plazmájában.

A decentralizált eljárás során a referencia-tagállam azon az állásponton volt, hogy a kérelmező által benyújtott, in vitro fehérjekötődéssel kapcsolatos adatok alapján az infúzió után nem várható különbség a fehérjéhez kötött és nem kötött docetaxel szintjének vonatkozásában. Ezt a feltevést állatkísérletes adatok is alátámasztják. Az adatokat együttesen vizsgálva, azok a Taxotere-vel és a Docetaxel Teva Generics-szel elért docetaxel-expozíció összehasonlíthatóságát sugallták. A generikus elv szerint hasonló expozíciós körülmények között nem várható különbség a hatásosság és a hatóanyaggal (docetaxel) kapcsolatos biztonságosság vonatkozásában. Ebben a tekintetben a referencia-tagállam azon az állásponton volt, hogy az a tény, amely szerint eltérő módszert alkalmaztak a docetaxel infúziós zsákban történő kicsapódásának megakadályozására (azaz a Docetaxel Teva Generics esetében HP-b-CD aggregátumok és povidon K-12, míg a Taxotere-nél poliszorbát micellák), nem befolyásolja kedvezőtlenül az összevethető hatásossággal kapcsolatos következtetést, mivel a következtetés mindkét gyógyszerforma esetében ugyanazon hatóanyaggal, azaz a docetaxellel szembeni végső expozíciós értékeken alapul.

A segédanyagok biztonságosságának tekintetében a referencia-tagállam figyelembe vette, hogy az eltérő segédanyagokat, nevezetesen a povidon K-12-t és a HP-b-CD-t más intravénásan adandó készítményekben is használják, így emberek esetében már alkalmazták azokat. E segédanyagokkal kapcsolatos biztonságossági problémák hiányát állatkísérletes adatok is alátámasztották. A referencia-tagállam ezért azon az állásponton volt, hogy a benyújtott in vitro adatok a megerősítő jellegű állatkísérletes farmakokinetikai és farmakodinámiai adatokkal együtt elégségesek annak igazolására, hogy a készítmények in vivo hasonlóan viselkednek.

Ugyanakkor az ellenvetéssel élő érintett tagállam szerint a benyújtott in vitro adatok elégtelenek arra, hogy igazolják a készítmények hasonló in vivo viselkedését. Aggály merült fel azzal

kapcsolatban, hogy a készítmények különböznek (ciklodextrinkomplexek szemben a hagyományos micellákkal), továbbá azzal kapcsolatban is, hogy ezt a generikus docetaxel gyógyszerformát még sosem adták embereknek.

Az ellenvetéssel élő érintett tagállamok vitatták, hogy a Docetaxel Teva Generics gyógyszerformája egyenértékű lenne az originális készítménnyel, mivel más segédanyagot alkalmaznak benne. Az originális készítményben alkalmazott micellaképző poliszorbátot a Docetaxel Teva Generics esetében ciklodextrin-származéokra cserélték, amely vegyület más módon lép kölcsönhatásba a hatóanyaggal. Mivel a Docetaxel Teva Generics gyógyszerformája különbözik az originális készítménytől, ezért az eltérő hatóanyag-felszabadulási jellemzők és a különböző in vivo farmakokinetikai profil sem zárható ki. Az összetételbeli különbség túlságosan jelentős ahhoz, hogy olyan következtetést lehessen levonni, miszerint e különbségnek nem lehet in vivo hatása. A kérelmező által bemutatott adatokat nem találták elégségesnek ahhoz, hogy kijelenthessék a két készítmény hasonlóságát, és mivel új, komplex gyógyszerformáról van szó, klinikai adatokat tartottak szükségesnek ennek igazolására. Összefoglalva, nem lehet javaslatot tenni az engedélyezésre mindaddig, amíg a kérelmező nem tudja emberek esetében is in vivo igazolni azt, hogy a két készítmény összehasonlítható farmakokinetikai profillal rendelkezik. Mostanáig ezzel az új gyógyszerformával nem végeztek vizsgálatot embereken. A forgalomba hozatali engedély kiadása előtt további előnnyel bírna egy biológiai egyenértékűséggel kapcsolatos vizsgálat, mivel az legalább valamennyi bizonyítékkal szolgálhatna a biztonságosság tekintetében.

Az értékelés célja annak tisztázása volt, hogy a Taxotere-ből és a Docetaxel Teva Generics-ből származó szisztémás docetaxel-expozíció azonos-e. A feltételezés szerint ha elegendő bizonyítékot biztosítanak arra vonatkozóan, hogy az eredeti Taxotere és a Docetaxel Teva Generics esetében a hatóanyaggal szembeni szisztémás expozíció megegyezik, akkor a docetaxellel kapcsolatos biztonságosságnak és hatásosságnak is meg kell egyeznie. Ezért a vita fő pontját az képezte, hogy a szabad frakció megegyezik-e a Taxotere és a Docetaxel Teva Generics esetében közvetlenül az infúzió beadása után, és vajon a docetaxel elégségesen egyenlő sebességgel szabadul-e fel a Taxotere micelláiból és a Docetaxel Teva Generics HP-b-CD-komplexeiből. Értékelték továbbá a benyújtott állatkísérletes adatok meggyőző erejét, valamint az in vitro adatok in vivo körülményekre történő extrapolációjának szintjét is.

A kérelmező a beterjesztéssel kapcsolatos megoldatlan kérdések listájára adott válaszában tárgyalta e kérdéseket, az alábbiaknak megfelelően.

- A javasolt gyógyszerforma megfelelően igazolt (a cél az volt, hogy összehasonlítható docetaxel-expozíciót kapjanak, ezenfelül a kérelmező szerint a készítménynek nincs kedvezőbb előny-kockázat profilja).
- A Docetaxel Teva Generics gyógyszerészeti minősége összevethető a Taxotere-ével.
- A molekuláris modellezési adatok, amelyek leírják a docetaxel viszonylagos gyenge affinitását a HP-b-CD-hez, és magas kötődési affinitását a plazmafehérjékhez, azt jelzik, hogy a plazmafehérjékhez való kötődés lesz a docetaxel véráramban történő eloszlásának hajtóereje, míg a HP-b-CD ezzel kapcsolatban csak jelentéktelen hatással bír, vagy egyáltalán nincs hatása erre. A minőséggel foglalkozó munkacsoport (QWP) szerint igazoltnak tekinthető, hogy a Docetaxel Teva Generics gyógyszerformájában lévő docetaxelt bizonyos számú ciklodextrin-molekula veszi körül, ezért ez a forma inkább exklúziós komplex, mint inklúziós komplex, továbbá gyenge kölcsönhatások várhatók a docetaxel- és ciklodextrin-molekulák között.
- Az első eljárás, a CMD(h) beterjesztési eljárás, és a jelen CHMP beterjesztési eljárás során benyújtott in vitro fehérjekötődési adatok azt jelzik, hogy klinikai szempontból mérvadó

koncentrációértékek esetén a disszociációs mintázat és a fehérjekötődés hasonló a Docetaxel Teva Generics-ből és a Taxotere-ből származó docetaxel esetében.

- A jelen betérjesztés második fordulójában egyértelművé tették, hogy nagyon valószínűtlen az, hogy a poliszorbát 80 micellák jelen lennének 3 órával a Taxotere infúzió beadása után, ezáltal potenciálisan befolyásolva a docetaxel farmakokinetikáját. A kérelmező igen meggyőző érvelést nyújtott be arra vonatkozóan, hogy a kritikus micellaképződési koncentráció (CMC) a plazmában sokkal magasabb, mint a víz esetében gyakran közölt 0,012 mM-os érték. Ez a megnövekedett CMC teszi kevésbé valószínűvé azt, hogy a poliszorbát micellák az infúzió beadását követő akár nagyon rövid időn belül is jelen lennének a véráramban. Továbbá a poliszorbát 80 micellák nagyon instabilak, és hidrolízis, valamint a plazma karboxiészterázai következtében gyorsan eltűnnek. A közzétett adatok azt mutatják, hogy a betegeknek adott Taxotere infúzió alkalmával a poliszorbát 80 koncentrációértéke a plazmában közvetlenül az infúzió beadása során a kritikus micellaképződési koncentráció alá esik. Ezért úgy tűnik, hogy a poliszorbát 80 micellák által vélelmezetten biztosított megnövekedett szabad docetaxel frakció nincs jelen, és így nem is releváns a jelen helyzetben.
- A releváns hatás hiánya összhangban van a jelen kérelemmel kapcsolatban kapott in vitro adatokkal, amelyben a közvetlen összehasonlítás során a hígítási tényezők vonatkozásában nem figyeltek meg különbséget a szabad docetaxel mennyiségének tekintetében a Taxotere-nél, és ez a hatás a Docetaxel Teva Generics-nél szintén hiányzott. Az in vitro vizsgálatok eredményei immár a jelen várakozásokkal összhangban lévőnek tekinthetők, hiszen azok a témával kapcsolatosan rendelkezésre álló fizikai-kémiai adatok alapos értékelésén alapulnak, amint azt a betérjesztéssel kapcsolatos megoldatlan kérdések listájára adott válaszban benyújtották.
- Az alátámasztó farmakodinámiás és farmakokinetikai adatok állatmodellekből származnak, amelyek a készítmények közötti összehasonlíthatóságot jeleznek a docetaxel farmakokinetikája (patkány, majom), farmakodinámiás és toxikológiai paramétereit tekintetében.
- A Docetaxel Teva Generics-ben alkalmazott, de a Taxotere-ben nem használt povidon K-12 és HP-b-CD segédanyagok más gyógyszerekből is ismertek, és ezekkel kapcsolatban nem várható biztonságossági probléma. Ezt a feltételezést az állatkísérletes adatok is alátámasztják.
- A Docetaxel Teva Generics értékelése összhangban van a generikus docetaxel készítményekkel kapcsolatban korábban benyújtott kérelmekkel, amelyek esetében ismert, de eltérő segédanyagokat alkalmaztak.

A kérelmezőt meghívták, hogy vegyen részt a CHMP előtt, 2011. február 15-én tartott szóbeli magyarázaton, és védje meg az álláspontját a válaszában bemutatott érvelés tekintetében.

A kérelmező által kiemelt pontok egyike az volt, hogy az áttekintett, Loos és mtsai-tól származó adatok in vitro körülmények között nem támasztják alá klinikailag releváns koncentrációtartomány esetén a szabad frakcióban bekövetkező változásokat. További bizonyítékot mutattak be, amely szerint az infúzió során mérhető szabad frakcióval kapcsolatos klinikai adatok nem támasztottak alá semmiféle átmeneti hatást a szabad frakcióra vonatkozóan (Acharya és mtsai, 2004).

Ugyanakkor figyelembe véve a kérelmező által bemutatott irodalmat, néhány CHMP-tag megjegyezte, hogy Wang és mtsai (2010) adatai szerint a poliszorbát 80 kritikus micellaképződési koncentrációja emberi plazmafehérje-koncentrátumban nem volt jelentősen magasabb, mint a (Taxotere-ből származó) poliszorbát 80 infúzió után mérhető szintjének klinikailag releváns

tartománya, amint azt Webster és mtsai (1997) közölték. Szintén megvitatták az emberi adatok szükségességét – legalább az első 3 órára összpontosítva, mivel az in vitro adatok nem jelzik előre az emberi vérben tapasztalható felszabadulás sebességét.

Mindazonáltal a Docetaxel Teva Generics ügyével kapcsolatos összes rendelkezésre álló információ, azaz a kérelmező adatai, az alátámasztás céljából benyújtott irodalmi adatok, valamint a szóbeli magyarázaton elhangzott érvelés figyelembevételével a CHMP többsége azon az állásponton volt, hogy a kérelmező elégséges bizonyítékot nyújtott be annak igazolására, hogy a hatóanyaggal szembeni szisztémás expozíció az eredeti Taxotere és a Docetaxel Teva Generics esetében megegyezik, ezáltal a docetaxellel kapcsolatos biztonságosság és hatásosság is megegyezik. Ennek következtében a Docetaxel Teva Generics előny-kockázat profilja kedvező.

A pozitív vélemény indoklása

Mivel:

- az in vitro fehérjekötődési adatok a Taxotere-ből és Docetaxel Teva Generics-ből származó docetaxel-expozíció összevethetőségére utalnak;
- ezt a feltevést nem klinikai, állatkísérletes adatok is alátámasztják;
- a segédanyagok biztonságosságának tekintetében figyelembe vették, hogy az eltérő segédanyagokat, nevezetesen a povidon K-12-t és a HP-b-CD-t más intravénásan adandó készítményekben is használják, így emberek esetében korábban már alkalmazták azokat.

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedély kiadását, amelynek tekintetében a Docetaxel Teva Generics-re és kapcsolódó nevekre (lásd I. melléklet) vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a III. mellékletben említett, a koordinációs csoportban zajlott eljárás során megszületett végleges változatban marad.