

Liite II

Euroopan lääkeviraston tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myönteiselle lausunnolle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Docetaxel Teva Generics (katso liite I)

Doketakseli (N-dibentsoyyli-N-tert-butoksikarbonyyli-10-diasetyylitaksoli) on puolisynteettinen taksaani, joka on kasvainsoluja tappava tai niiden lisääntymistä estävä, soluille myrkyllinen aine. Koska Docetaxel Teva Generics -valmisteen lääkemuohto (infuusiokuiva-aine, liuosta varten) on eri kuin viitevalmisteen (infuusiokonsentraatti, liuosta varten), Docetaxel Teva Generics 20 mg / 80 mg, infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten, 20 mg ja 80 mg -valmisteesta toimitettiin sekamuotoinen myyntilupahakemus direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 3 kohdan mukaisesti.

Viitevalmiste on Taxotere, infuusiokonsentraatti ja liuotin, liuosta varten (20 mg ja 80 mg), ja sitä valmistava lääkeyhtiö on Sanofi-Aventis France. Tämä viitevalmiste hyväksyttiin keskitetyssä menettelyssä, ja se on ollut markkinoilla Euroopassa marraskuusta 1995 lähtien.

Docetaxel Teva Generics -valmisteen koostumus ei ole sama kuin viitevalmisteen, koska käytetty apuaine on eri. Viitevalmisteen sisältämä apuaine on polysorbaatti 80, kun taas geneerisen valmisteen sisältämät apuaineet ovat povidoni K12, hydroksipropyylibeetadeksi (HP-b-CD) ja glukosimonohydraatti.

Taxoteren apuaineen (polysorbaatti 80) ja Docetaxel Teva Genericsin apuaineiden (HP-b-CD ja povidoni K12) tehtävänä on liuottaa doketakseli vakaana säilyvän infuusionesteliuksen valmistamiseksi. Apuaineiden avulla estetään myös vaikuttavan aineen tarttuminen liuospullon seinämiin ja sen saostuminen säilytyksen, infuusioksi laimentamisen sekä infuusion antamisen aikana. Infuusion jälkeen vaikuttava aine ja apuaineet laimenevat potilaan plasmassa.

Keskitetyn menettelyn aikana viitejäsenvaltio katsoi, että hakijan toimittamien, proteiiniin sitoutumista in vitro koskevien tietojen perusteella ei ole odotettavissa eroja sitoutumattoman ja proteiiniin sitoutuneen doketakselin osalta infuusion jälkeen. Tätä oletusta tukevat hakijan toimittamat eläinkokeista saadut tiedot. Kaikkien tarkasteltujen tietojen oletettiin kokonaisuudessaan tukevan vahvasti sitä, että niin Taxoteren kuin Docetaxel Teva Genericsin aiheuttama doketakselille altistuminen on verrattain samankaltaista. Geneerisyyden osalta noudatetaan periaatetta, jonka mukaan tilanteessa, jossa valmisteet ovat keskenään verrattavia altistumisen osalta, eroja tehokkuuden ja vaikuttavan aineen (doketakselin) turvallisuudessa ei ole odotettavissa. Tältä osin viitejäsenvaltio katsoi, että vaikka doketakselin saostumisen estämiseksi infuusiopussissa oli käytetty eri menetelmää (Docetaxel Teva Genericsissä käyttämällä HP-b-CD-aggregaatteja ja povidoni K12:ta ja Taxoteressä käyttämällä polysorbaattimisellejä), se ei kuitenkaan heikennä päätelmää, että valmisteet ovat tehokkuudeltaan toisiinsa verrattavissa, koska tämä päätelmä perustuu kummassakin valmisteessa lopulliseen altistumiseen samalle vaikuttavalle aineelle, doketakselille.

Apuaineiden turvallisuuden osalta viitejäsenvaltio totesi, että kyseisiä apuaineita (povidoni K12 ja HP-b-CD) käytetään muissa suonensisäiseen käyttöön tarkoitetuissa lääkevalmisteissa ja että niitä siis käytetään ihmisten hoidossa. Se, että nämä apuaineet eivät aiheuta turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita, vahvistui myös eläinkokeista saatujen tietojen perusteella. Näin ollen viitejäsenvaltio katsoi, että toimitetut in vitro -tiedot sekä niitä tukevat, eläinkokeista saadut farmakokineettiset ja farmakodynaamiset tiedot ovat riittäviä osoittamaan, että näiden kahden lääkevalmisteen toimintatapa in vivo on toisiinsa verrannollinen.

Eräs asiaan osallinen jäsenvaltio kuitenkin katsoi, että toimitetut in vitro -tiedot eivät olleet riittäviä samanlaisen toimintatavan in vivo osoittamiseksi. Esitetyt huolenaiheet koskivat sitä, että valmisteet ovat koostumukseltaan (syklodekstriinikompleksit vs. perinteiset misellit) erilaisia ja että tätä geneeristä doketakselivalmistetta ei ollut koskaan annettu ihmiselle.

Hakemusta vastustavien asiaan osallisten jäsenvaltioiden mielestä Docetaxel Teva Genericsin koostumus ei vastaa alkuperäisvalmisteen koostumusta, koska käytetty apuaine on eri. Alkuperäisvalmisteen käytetty misellejä muodostava polysorbaatti on Docetaxel Teva Genericsissä vaihdettu syklodekstriinijohdannaiseksi, jolla on erilainen yhteisvaikutustapa vaikuttavan aineen kanssa. Koska Docetaxel Teva Genericsin koostumus on erilainen kuin alkuperäisvalmisteen, erilaisia lääkeaineen vapautumiseen vaikuttavia ominaisuuksia ja erilaista farmakokineettistä profiilia in vivo ei voida sulkea pois. Koostumuksen eroavuus on liian ilmeinen, joten sellaista päätelmää, ettei tämä ero vaikuta in vivo, ei voida tehdä. Hakijan esittämiä tietoja ei pidetty riittävinä samankaltaisuuden osoittamiseksi, ja koska kyseessä on uusi monimutkainen valmiste, kliinisiä tietoja pidettiin tarpeellisina. Näin ollen myyntilupahakemuksen hyväksymistä ei voida suositella, ellei hakija pysty osoittamaan, että valmisteiden farmakokineettiset profiilit in vivo ovat keskenään verrattavia. Uutta valmistetta ei ole toistaiseksi tutkittu ihmisillä. Ennen myyntiluvan myöntämistä tehtävästä biologista samanarvoisuutta tarkastelevasta tutkimuksesta olisi myös se lisähyöty, että siitä saataisiin ainakin jonkin verran vahvistusta valmisteen turvallisuudesta.

Arvioinnin tavoitteena on ollut selvittää, onko systeeminen altistuminen doketakselille Taxoteren ja Docetaxel Teva Genericsin osalta samanlaista. On oletettavaa, että jos saadaan riittävästi vahvistusta sille, että systeeminen altistuminen vaikuttavalle aineelle alkuperäisvalmiste Taxoteren ja rinnakkaisvalmiste Docetaxel Teva Genericsin osalta on samanlaista, myös doketakselin turvallisuus ja tehokkuus ovat samanlaisia. Keskeinen kysymys on se, onko vapaa fraktio välittömästi Taxotere- ja Docetaxel Teva Generics -infuusion jälkeen sama ja vapautuuko Taxoteren miselleistä ja Docetaxel Teva Genericsin HP-b-CD:stä doketakselia riittävässä määrin samalla tavalla. Lisäksi arvioitiin toimitettujen eläinkoetietojen paikkansapitävyyttä sekä in vitro -tietojen ekstrapolointia in vivo -tilanteeseen.

Hakija käsitteli näitä kysymyksiä menettelyn selvittämättömiä seikkoja koskevaan luetteloon toimittamisissaan vastauksissa seuraavasti:

- Ehdotettu koostumus on asianmukaisesti perusteltu (tavoitteena verrattava altistuminen doketakselille, joskaan hakija ei ole esittänyt parempaa hyöty-riskisuhdetta).
- Docetaxel Teva Genericsin farmaseuttinen laatu on verrattavissa Taxoteren farmaseuttiseen laatuun.
- Molekyylien mallintamistiedot, jotka kuvaavat HP-b-CD:n suhteellisen heikkoa affiniteettia ja voimakasta sitoutumista plasman proteiineihin, osoittavat, että sitoutuminen plasman proteiineihin on keskeinen tekijä doketakselin jakaantumisessa verenkiertoon ja että HP-b-CD:llä on vain vähäinen vaikutus tai ei lainkaan vaikutusta. Laatutyöryhmän (QWP) mukaan katsotaan osoitetuksi, että Docetaxel Teva Generics -valmisteen doketakselin ympärillä on monta syklodekstriinimolekyyliä, joten doketakseli- ja syklodekstriinimolekyylit muodostavat oletettavasti ennemminkin eksklusioyhdisteen kuin inklusioyhdisteen, ja niiden välisen yhteisvaikutuksen oletetaan olevan heikkoa.
- Ensimmäisen menettelyn, tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän (ihmislääkevalmisteen) lausuntomenettelyn ja lääkevalmistekomitean (CHMP) lausuntomenettelyn aikana toimitetut proteiineihin sitoutumista in vitro koskevat tiedot osoittivat, että doketakselin hajoamismallit ja proteiineihin sitoutuminen ovat Docetaxel Teva Genericsin ja Taxoteren osalta kliinisesti olennaisina pitoisuuksina samanlaisia.
- Tämän menettelyn toisella kierroksella on tullut selväksi, että polysorbaatti 80 -misellien esiintyminen potilaan elimistössä kolme tuntia Taxotere-infuusion jälkeen on hyvin epätodennäköistä ja että tämä voi vaikuttaa Docetaxelin farmakokinetiikkaan. Hakija toimitti vakuuttavia argumentteja siitä, että kriittinen misellipitoisuus (critical micelle concentration, CMC) plasmassa on paljon suurempi kuin usein raportoitu CMC-pitoisuus vedessä, joka on

0,012 mmol. CMC-pitoisuuden suurenemisen vuoksi on vähemmän todennäköistä, että verenkierrassa on polysorbaattimisellejää enää lyhyenkään ajan kuluttua infuusiosta. Lisäksi polysorbaatti 80 -misellit ovat hyvin epävakaita ja ne häviävät nopeasti hydrolyysien ja plasman karboksiesteraasien metabolian vuoksi. Julkaistu aineisto osoittaa, että hoidettavien potilaiden polysorbaatti 80 -pitoisuus Taxotere-infuusion jälkeen on pienempi kuin kriittinen misellipitoisuus plasmassa infuusion aikana. Näin ollen doketakselin vapaan fraktion oletettua lisääntymistä polysorbaatti 80 -misellien vuoksi ei vaikuta esiintyvän, eikä se siis ole olennaista tämänhetkisessä tilanteessa.

- Tämän vaikutuksen puuttuminen vastaa tämän hakemuksen mukaisia in vitro -tietoja, joiden mukaan rinta rinnan -vertailussa Taxotere-valmisteen vapaassa doketakselissa ei havaittu eroja laimenemiseen liittyviin seikkoihin nähden. Vaikutuksen puuttuminen havaittiin myös Docetaxel Teva Generics -valmisteen osalta. In vitro -tutkimusten tulosten voidaan katsoa vastaavan nykyisiä oletuksia, jotka perustuvat tämän aineen saatavilla olevien fysikaalis-kemiallisten tietojen perinpohjaiseen arviointiin, kuten menettelyn selvittämättömien seikkojen luetteloon toimitetuista vastauksista käy ilmi.
- Tätä tukevia farmakodynaamisia ja farmakokineettisiä tietoja hankittiin eläinkoemalleista, jotka osoittavat, että doketakselin farmakokinetiikka (rotta, apina), farmakodynamiikka ja toksikologiset parametrit ovat toisiinsa verrattavia.
- Apuaineet, povidoni K-12 ja HP-b-CD, joita on käytetty Docetaxel Teva Genericsissä mutta ei Taxoteressä, tunnetaan muista lääkevalmisteista, eikä niiden odoteta aiheuttavan turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita. Tätä näkemystä tukevat myös eläinkokeista saadut tiedot.
- Docetaxel Teva Genericsin arviointi on yhdenmukainen aiempien geneerisiä doketakselivalmisteita, joissa on käytetty tunnettuja mutta keskenään erilaisia apuaineita, koskevien hakemusten kanssa.

Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea (CHMP) kutsui hakijan suulliseen kuulemistilaisuuteen, joka järjestettiin 15. helmikuuta 2011. Tilaisuudessa hakijan tuli puolustaa kantaansa vastauksissaan esittämiensä argumenttien osalta.

Hakija korosti esimerkiksi sitä, että arvioinnissa käytetyt Loosin ja muiden esittämät tiedot eivät tue vapaan fraktion muuttumista kliinisesti merkittävän pitoisuuden vaihteluväliä suuremmaksi in vitro -tilanteessa. Lisää näyttöä esitettiin siitä, että infuusion aikaista vapaata fraktiota koskevat kliiniset tiedot eivät tue vapaaseen fraktioon liittyviä ohimeneviä vaikutuksia (Acharya ja muut, 2004).

Hakijan esittämien kirjallisuustietojen osalta muutamat CHMP:n jäsenet kuitenkin totesivat, että Wangin ja muiden (2010) perusteella polysorbaatti 80:n CMC-arvo ihmisen plasman proteiinipitoisuudessa ei ollut merkittävästi suurempi kuin polysorbaatti 80:n kliinisesti merkittävä infuusion jälkeinen vaihteluväli (Taxoteren osalta) Websterin ja muiden mukaan (1997). Ihmisiä koskevan tiedon tarvetta käsiteltiin myös; keskustelussa keskityttiin vähintään kolmeen ensimmäiseen tuntiin, koska vapautumisnopeutta ihmisen veressä ei voida ennustaa in vitro -tietojen perusteella.

Ottaen huomioon kaikki Docetaxel Teva Genericsistä saatavilla olevat tiedot, kuten hakijan toimittamat tiedot, niitä tukevat kirjallisuudesta saadut näytöt sekä suullisessa kuulemisessa esitetyt argumentit, enemmistö CHMP:stä oli sitä mieltä, että hakija on toimittanut riittävästi sitä tukevaa tietoa, että systeeminen altistus vaikuttavalle aineelle alkuperäisvalmiste Taxoteren ja rinnakkaisvalmiste Docetaxel Teva Genericsin välillä on samanlaista, joten myös doketakselin turvallisuus ja tehokkuus ovat samanlaisia. Näin ollen Docetaxel Teva Genericsin hyöty-riskisuhde on myönteinen.

Myönteisen lausunnon perusteet

Ottaen huomioon, että

- proteiineihin sitoutumista koskevat in vitro -tiedot osoittavat, että doketaxelille altistuminen on Taxoteren ja Docetaxel Teva Genericsin osalta samanlaista
- tätä oletusta tukevat hakijan toimittamat eläinkokeista saadut ei-kliiniset tiedot
- apuaineiden turvallisuuden osalta katsottiin, että kyseisiä apuaineita (povidoni K12 ja HP-b-CD) käytetään muissa suonensisäiseen käyttöön tarkoitetuissa lääkevalmisteissa ja että niitä on siis käytetty aiemminkin ihmisten hoidossa,

ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea (CHMP) suosittelee myyntiluvan myöntämistä. Valmisteyhteenvedon, pakkausmerkintöjen ja pakkausselosteen lopulliset koordinoitiryhmämenettelyn yhteydessä laaditut versiot on esitetty liitteessä III Docetaxel Teva Genericsin ja muiden kauppanimien (katso liite I) osalta.