

II priedas

Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir teigiamos nuomonės pagrindas

Mokslinės išvados

Docetaxel Teva Generics (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Docetakselis (N-debenzoil-N-tert-butoksikarbonil-10-deacetil taksolis) yra citotoksinį poveikį turintis neoplastines ląsteles veikiantis pusiau sintetinis taksanas. Kadangi Docetaxel Teva Generics (milteliai infuziniam tirpalui) ir referencinio vaisto (koncentratas infuziniam tirpalui) farmacinė forma skiriasi, vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 3 dalimi, buvo pateikta mišri paraiška dėl Docetaxel Teva Generics 20 mg/80 mg, miltelių ir tirpiklio infuziniam tirpalui ruošti, rinkodaros teisės suteikimo.

Referencinis vaistas – tai bendrovės „Sanofi-Aventis France“ gaminamas vaistinis preparatas Taxotere – koncentratas ir tirpiklis infuziniam tirpalui (20 mg ir 80 mg) ruošti. Europoje šiuo referenciniu vaistu, kurio rinkodaros teisė suteikta pagal centralizuotą procedūrą, prekiaujama nuo 1995 m. lapkričio mėn.

Docetaxel Teva Generics skiriasi nuo referencinio vaisto, nes jo gamyboje naudojama kitokia pagalbinė medžiaga. Referencinio vaisto sudėtyje yra pagalbinės medžiagos polisorbato 80, o generiniame vaiste – pagalbinių medžiagų povidono K12, hidroksipropilbetadekso (HP-b-CD) ir gliukozės monohidrato.

Pagalbinės medžiagos (Taxotere sudėtyje esantis polisorbato 80 ir Docetaxel Teva Generics esantys HP-b-CD ir povidonas K12) naudojami docetakseliui skystinti – kad būtų galima paruošti infuzinį tirpalą, kuris kol nenaudojamas yra stabilios formos, ir tam, kad veiklusis junginys nepriliptų prie talpyklės sienelių arba nesusidarytų nuosėdų, kol preparatas nenaudojamas, ruošiamas infuzatas ir atliekant pirminę infuzijos procedūrą. Po infuzijos vaistinio preparato aktyvusis elementas ir pagalbinės medžiagos paciento kraujo plazmoje pasidaro daug skystesni.

Decentralizuotos procedūros metu referencinė valstybė narė laikėsi nuomonės, kad atsižvelgiant į pareiškėjo pateiktus docetakselio junglumo su baltymais in vitro tyrimų duomenis, jokių skirtumų, susijusių su po infuzijos prie baltymų neprisijungusiu ir prisijungusiu docetakseliu, neturėtų būti. Šią prielaidą patvirtina pateikti tyrimų su gyvūnais duomenys. Nutarta, jog visi duomenys, kurie buvo bendrai aptarti, leidžia daryti tvirtą prielaidą, jog docetakselio ekspozicija vartojant Taxotere ir Docetaxel Teva Generics yra panaši. Vertinant generinius vaistus, laikomasi principo, kad jeigu generinio vaisto veikliosios medžiagos ekspozicija panaši į jos ekspoziciją vartojant referencinį vaistą, šių preparatų veiksmingumas ir su veikliąja medžiaga (docetakseliu) susijęs saugumas neturėtų skirtis. Šiuo klausimu referencinė valstybė narė laikėsi nuomonės, jog tai, kad siekiant, kad docetakselis nepriliptų prie infuzinio maišelio sienelių, buvo taikoma kitokia metodologija (t. y. Docetaxel Teva Generics atveju naudoti HP-b-CD agregatai ir povidonas K12, o ne polisorbato micelės, kaip Taxotere atveju), neturi įtakos šiai išvadai dėl panašaus veiksmingumo, kadangi ši išvada grindžiama galutine tos pačios veikliosios medžiagos – docetakselio – ekspozicija vartojant abu preparatus.

Dėl saugumo, susijusio su Docetaxel Teva Generics pagalbinėmis medžiagomis – referencinė valstybė narė laikėsi nuomonės, kad gaminant Docetaxel Teva Generics naudojamos kitokios pagalbinės medžiagos, povidonas K12 ir HP-b-CD, jau ir anksčiau vartotos žmonių populiacijoje, kadangi jos naudojamos kitų intraveninių vaistinių preparatų gamyboje. Tai, kad šios pagalbinės medžiagos nekelia jokių su saugumu susijusių problemų, patvirtina ir tyrimų su gyvūnais duomenys. Todėl referencinė valstybė narė laikėsi nuomonės, kad pateiktų in vitro tyrimų duomenų, kuriuos patvirtina tyrimų su gyvūnais farmakokinetiniai ir farmakodinaminiai duomenys, pakanka šių vaistinių preparatų in vivo veikimo panašumui įrodyti.

Tačiau prieštaraujančios susijusios valstybės narės nuomone, pateiktų in vitro tyrimų duomenų nepakanka šių preparatų in vivo veikimo panašumui įrodyti. Susijusi valstybė narė išreiškė rūpestį dėl preparatų skirtingumo (ciklodekstrino junginių ir tradicinių micelių) ir dėl to, kad šio generinio docetakselio preparato niekada nevartojo žmonės.

Prieštaraujančių susijusių valstybių narių teigimu, Docetaxel Teva Generics ir originalus vaistas ne lygiaverčiai, nes jų gamyboje naudojamos skirtingos pagalbinės medžiagos. Gaminant originalų vaistą naudojamos polisorbata sudarančios micelės Docetaxel Teva Generics preparate pakeistos ciklodekstrino dariniu, kuris kitaip sąveikauja su vaistine medžiaga. Kadangi Docetaxel Teva Generics formulė skiriasi nuo originalaus vaisto, negalima atmesti galimybės, kad šių vaistinių preparatų veikliosios medžiagos atpalaidavimo charakteristikos ir farmakokinetinės in vivo charakteristikos gali skirtis. Šių preparatų sudėtis pernelyg smarkiai skiriasi, todėl negalima daryti išvados, jog tai neturi įtakos in vivo charakteristikoms. Laikytasi nuomonės, kad pareiškėjo pateiktų duomenų nepakanka panašumui patvirtinti, ir kadangi tai yra naujas sudėtinis preparatas, nuspręsta, kad klinikinių tyrimų duomenys yra būtini. Taigi, buvo prieita prie išvados, kad rekomenduoti suteikti šio vaistinio preparato rinkodaros teisę būtų galima tik tuo atveju, jei pareiškėjas įrodytų, kad šiuos vaistinius preparatus vartojant žmonėms, jų farmakokinetinės in vivo charakteristikos yra panašios. Lig šiol neatlikta jokių šio naujo preparato poveikio žmonėms tyrimų. Biologinio lygiavertiškumo tyrimas, kurį reikėtų atlikti prieš suteikiant rinkodaros teisę, būtų labai naudingas, nes jis bent iš dalies patvirtintų šio naujo preparato saugumą.

Vertinimo tikslas buvo išsiaiškinti, ar sisteminė docetakselio ekspozicija vartojant Taxotere ir Docetaxel Teva Generics yra tokia pati. Manoma, kad tinkamai įrodžius, kad sisteminė veikliosios medžiagos ekspozicija vartojant pažangų vaistą Taxotere ir Docetaxel Teva Generics yra tokia pati, su docetakseliu susijęs Docetaxel Teva Generics saugumas ir veiksmingumas turėtų bus toks pat kaip Taxotere. Todėl daugiausia diskutuota dėl to, ar laisvoji docetakselio frakcija po Taxotere ir Docetaxel Teva Generics infuzijos yra tokia pati, ar ne, ir ar Taxotere micelės ir Docetaxel Teva Generics HP-b-CD docetakselij atpalaiduoja pakankamai panašiu greičiu. Taip pat, buvo vertinamas pateiktų tyrimų su gyvūnais duomenų patikimumas ir tai, kiek in vivo duomenų buvo ekstrapoliuota iš in vitro tyrimų duomenų.

Pareiškėjas aptarė šias problemas savo atsakymuose į kreipimosi procedūros metu parengto neišspręstų klausimų sąrašo klausimus taip, kaip nurodyta toliau:

- Pateiktas svarstyti preparatas yra tinkamai pagrįstas (siekiama panašios docetakselio ekspozicijos, be to, pareiškėjas nedeklaruoja geresnio naudos ir rizikos santykio).
- Docetaxel Teva Generics farmacinė kokybė panaši į Taxotere.
- Iš molekulinio modeliavimo duomenų, kurie rodo palyginti silpną afiniškumą su HP-b-CD ir didelį junglumo su kraujo plazmos baltymais afiniškumą, matyti, kad junglumas su kraujo plazmos baltymais yra pagrindinė docetakselio pasiskirstymo kraujo apykaitoje varomoji jėga, o HP-b-CD tam turės tik labai nedidelės ar jokios įtakos. Pasak Kokybės darbo grupės, buvo įrodyta, kad Docetaxel Teva Generics esantis docetakselis apsuptas keliomis ciklodekstrino molekulėmis, taigi, tai yra ekskluzijos, o ne įtarpos junginys, kuriame docetakselio ir ciklodekstrino molekulių sąveika turėtų būti silpna.
- Iš junglumo su baltymais in vitro tyrimų duomenų, kurie buvo pateikti per pirminę procedūrą, decentralizuotos procedūros koordinavimo grupės (CMD(h)) kreipimosi procedūrą ir šią Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) kreipimosi procedūrą, matyti, kad docetakselio disociacijos charakteristikos ir junglumas su baltymais, vartojant kliniškai reikšmingos koncentracijos Docetaxel Teva Generics ir Taxotere preparatus, yra panašūs.
- Antrame šios kreipimosi procedūros cikle buvo paaiškinta, jog tikimybė, kad polisorbato 80 micelės nesuirs 3 val. po Taxotere infuzijos ir tai turės poveikį docetakselio farmakokinetinėms savybėms, yra labai nedidelė. Pareiškėjas pateikė įtikinamų argumentų,

kad kritinė micelių susidarymo koncentracija (KMSK) kraujo plazmoje yra daug didesnė už įprastą KMSK vandenyje (0,012 mM). Dėl šios didesnės KMSK tikimybė, kad kraujyje bus polisorbato micelių, yra dar mažesnė, net ir netrukus po infuzijos. Be to, polisorbato 80 micelės yra labai nestabilios ir sparčiai suyra dėl to, kad jas hidrolizuoja ir metabolizuoja kraujo plazmoje esančios karboksilesterazės. Iš leidiniuose paskelbtų duomenų matyti, kad polisorbato 80 koncentracija po Taxotere infuzijos tikriems pacientams pasidaro mažesnė nei KMSK kraujo plazmoje atliekant infuziją. Taigi, laisvoji docetakselio frakcija, kuri tariamai turėtų padidėti dėl polisorbato 80 micelių, nepadidėja, todėl realiomis aplinkybėmis tai nėra svarbu.

- Tai, kad nebuvo nustatyta jokio reikšmingo poveikio, neprieštarauja in vitro tyrimų duomenims, kurių pateikta kartu su šia paraiška – atlikus tiesioginį palyginimą, ištyrus Taxotere, jokių laisvosios docetakselio frakcijos skirtumų, susijusių su skiedimo faktoriais, nenustatyta; tiriant Docetaxel Teva Generics, tokio poveikio taip pat nenustatyta. Taigi, galima laikytis nuomonės, jog remiantis išsamiau su šiuo klausimu susijusių turimų fizikinių ir cheminių duomenų vertinimu, in vitro tyrimų rezultatai neprieštarauja dabartinėms prielaidoms, kaip nurodyta atsakymuose į kreipimosi procedūros metu parengto neišspręstų klausimų sąrašo klausimus.
- Farmakodinaminiai ir farmakokinetiniai gyvūnų modelių tyrimų duomenys patvirtina, kad docetakselio farmakokinetinės (žiurkių ir beždžionių modeliuose) ir farmakodinaminės savybės bei toksikologiniai parametrai vartojant Taxotere ir Docetaxel Teva Generics yra panašūs.
- Pagalbinės medžiagos povidonas K-12 ir HP-b-CD, kurių yra Docetaxel Teva Generics, bet nėra Taxotere sudėtyje, žinomos iš kitų vaistinių preparatų, todėl manoma, kad jos neturėtų sukelti jokių su saugumu susijusių problemų. Šią prielaidą patvirtina ir tyrimų su gyvūnais duomenys.
- Šio docetakselio preparato, Docetaxel Teva Generics, vertinimas panašus į ankstesnių paraiškų dėl generinių docetakselio preparatų, kuriuose naudotos žinomos, bet kitokios pagalbinės medžiagos, vertinimą.

Pareiškėjas buvo pakviestas į 2011 m. vasario 15 d. žodinio paaiškinimo posėdį su CHMP, kad galėtų apginti savo nuomonę, susijusią su argumentais, kurie buvo pateikti atsakymuose į neišspręstų klausimų sąrašo klausimus.

Vienas iš dalykų, į kuriuos pareiškėjas atkreipė dėmesį, buvo tai, kad peržiūrėti Loos et al duomenys nepatvirtino jokių laisvosios frakcijos pokyčių in vitro, esant kliniškai reikšmingai koncentracijai. Be to, buvo pateikta daugiau įrodymų, kad klinikiniai duomenys apie laisvąją frakciją infuzijos metu nerodo jokio laikino poveikio laisvajai frakcijai (Acharya et al., 2004).

Tačiau, atsižvelgdami į duomenis, kuriuos pareiškėjas pateikė remdamasis literatūra, kai kurie CHMP nariai atkreipė dėmesį, kad Wang et al (2010) duomenimis, polisorbato 80 KMSK žmogaus kraujo plazmos baltymų koncentrate yra nežymiai didesnė už kliniškai reikšmingą polisorbato 80 koncentracijos po (Taxotere) infuzijos spektrą, kurį nurodė Webster et al (1997). Aptarta ir būtinybė surinkti duomenų apie vaistinio preparato poveikį žmonėms – daugiausia dėmesio skiriant bent pirmoms 3 valandoms po infuzijos, kadangi numatyti veikliosios medžiagos atpalaidavimo greitį žmogaus kraujyje remiantis in vitro tyrimo duomenimis neįmanoma.

Nepaisant to, atsižvelgdami į visą turimą informaciją apie Docetaxel Teva Generics, t. y. pareiškėjo duomenis, remiantis literatūra kartu su paraiška pateiktus įrodymus ir žodinio paaiškinimo metu išsakytus argumentus, dauguma CHMP narių laikėsi nuomonės, kad pareiškėjas pateikė pakankamai patvirtinančių įrodymų, kad sisteminė veikliosios medžiagos ekspozicija vartojant pažangų vaistą Taxotere ir Docetaxel Teva Generics iš tiesų yra tokia pati, todėl su docetakseliu

susijęs Docetaxel Teva Generics saugumas ir veiksmingumas taip pat yra toks pat kaip Taxotere. Taigi, Docetaxel Teva Generics rizikos ir naudos santykis yra teigiamas.

Teigiamos nuomonės pagrindas

Kadangi

- iš docetakselio junglumo su baltymais in vitro tyrimų duomenų matyti, kad docetakselio ekspozicija vartojant Taxotere ir Docetaxel Teva Generics yra panaši;
- šią prielaidą patvirtina neklinikinių tyrimų su gyvūnais duomenys;
- dėl saugumo, susijusio su pagalbinėmis medžiagomis – laikytasi nuomonės, kad gaminant Docetaxel Teva Generics naudojamos kitokios pagalbinės medžiagos, povidonas K-12 ir HP-b-CD, jau anksčiau vartotos žmonių populiacijoje, kadangi jos yra naudojamos kitų intraveninių vaistinių preparatų gamyboje.

CHMP rekomendavo suteikti Docetaxel Teva Generics ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis paliekami tokie pat, kaip jų galutiniai variantai, dėl kurių sutarta Koordinavimo grupės procedūros metu, kaip nurodyta III priede, rinkodaros teisę.