

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pozitīva atzinuma pamatojums, ko sniegusi Eiropas Zāļu aģentūra

Zinātniskie secinājumi

Zāļu Docetaxel Teva Generics zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

Docetaksels (N-debenzoil-N-tert-butoksikarbonil-10-deacetiltaksols) ir pussintētisks taksāns ar citotoksisku pretaudzēju iedarbību. Tā kā Docetaxel Teva Generics zāļu forma (pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai) ir citāda nekā atsauces zālēm (koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai), saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 3. punktu tika iesniegts Docetaxel Teva Generics 20 mg/80 mg pulveris un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai, 20 mg un 80 mg reģistrācijas hibrīdieteikums.

Atsauces zāles ir Taxotere, koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai (20 mg un 80mg), ko ražo Sanofi-Aventis France. Šis atsauces līdzeklis tika reģistrēts centralizētā procedūrā, un to tirgo Eiropā kopš 1995. gada.

Docetaxel Teva Generics zāļu forma nav tāda pati kā atsauces līdzeklim, jo tiek izmantota atšķirīga palīgviela. Atsauces zāļu forma kā palīgvielu satur polisorbātu 80, bet ģenērisko zāļu forma kā palīgvielas satur povidonu K12, hidroksipropilbetadeksu (HP-b-CD) un glikozes monohidrātu.

Palīgvielu polisorbāta 80, kas ir Taxotere sastāvā, un HP-b-CD un povidona K12, kas ir Docetaxel Teva Generics sastāvā, uzdevums ir izšķīdināt docetakselu, veidojot infūziju šķīdumu, kas ir stabils uzglabāšanas laikā, un novērst aktīvā savienojuma pielipšanu trauka sienīņām vai nogulsnešanos uzglabāšanas laikā, atšķaidot to infūzijas šķīdumā un sākotnējās infūzijas procedūras laikā. Pēc infūzijas aktīvā sastāvdaļa un palīgvielas pacienta plazmā ir lielā atšķaidījumā.

Decentralizētās procedūras laikā atsauces dalībvalsts (RMS) uzskatīja, ka, ņemot vērā pieteikuma iesniedzēja iesniegtos in vitro datus par saistīšanos ar olbaltumvielām, atšķirības starp nesaistīto un ar olbaltumvielām saistīto docetaksela daļu pēc infūzijas nav gaidāmas. Šo pieņēmumu apstiprina iesniegtie pētījumos ar dzīvniekiem iegūtie dati. Vērtējot visus datus kopumā, uzskatīja, ka tie pārliecinoši liecina par līdzīgu docetaksela iedarbību pēc Taxotere un Docetaxel Teva Generics lietošanas. "Ģenērisko zāļu" princips ir tāds, ka līdzīgos iedarbības apstākļos nav gaidāmas efektivitātes un ar aktīvo vielu (docetakselu) saistītās drošības atšķirības. Šajā ziņā atsauces dalībvalsts uzskatīja, ka fakts, ka docetaksela nogulsnešanās novēršanai infūziju maisā ir izmantota citāda metode (t. i., HP-b-CD agregāti un povidons K-12 Docetaxel Teva Generics gadījumā un polisorbāta micellas Taxotere gadījumā), neietekmē secinājumu par līdzīgu efektivitāti, jo šis secinājums ir pamatots ar abām zāļu formām identiskas aktīvās vielas – docetaksela – galīgo iedarbību.

Attiecībā uz drošību, kas saistīta ar palīgvielām, atsauces dalībvalsts uzskatīja, ka atšķirīgās palīgvielas povidons K12 un HP-b-CD tiek izmantotas citās intravenozi lietojamās zālēs un līdz ar to tiek lietotas cilvēkiem. To, ka šīs palīgvielas neizraisa drošības problēmas, apliecina arī pētījumos ar dzīvniekiem iegūtie dati. Tādēļ atsauces dalībvalsts uzskatīja, ka iesniegtie in vitro dati, kurus apstiprina pētījumos ar dzīvniekiem iegūtie FK un FD dati, ir pietiekami, lai pierādītu līdzīgu ietekmi in vivo.

Tomēr saskaņā ar iebilstošās iesaistītās dalībvalsts (CMS) viedokli iesniegtie in vitro dati nebija pietiekami, lai pierādītu līdzīgu ietekmi in vivo. Tika izteiktas bažas, ka zāļu formas (ciklodekstrīna kompleksi salīdzinājumā ar tradicionālām micellām) ir atšķirīgas un ka šī ģenēriskā docetaksela zāļu forma nekad nav lietota cilvēkiem.

Iebilstošā iesaistītā dalībvalsts uzskatīja, ka Docetaxel Teva Generics zāļu forma nav līdzvērtīga oriģinālpreparātam, jo tiek izmantota cita palīgviela. Oriģinālpreparāta sastāvā esošās polisorbātu

veidojošās micellas Docetaxel Teva Generics sastāvā ir aizstātas ar ciklodekstrīna atvasinājumu, kam raksturīga citāda veida mijiedarbība ar zāļu vielu. Tā kā Docetaxel Teva Generics zāļu forma ir citāda nekā oriģinālpreparātam, nevar izslēgt, ka tam raksturīgas atšķirīgas izdalīšanās un in vivo farmakokinētiskās īpašības. Sastāva atšķirība ir pārāk izteikta, lai izdarītu secinājumu, ka šai atšķirībai nav ietekmes in vivo. Netika uzskatīts, ka pieteikuma iesniedzēja iesniegtie dati būtu pietiekami, lai apliecinātu līdzību, un, tā kā šī ir jauna saliktu zāļu forma, uzskatīja, ka ir nepieciešami klīniskie dati. Tātad nevar ieteikt apstiprināt šīs zāles, izņemot gadījumu, ja pieteikuma iesniedzējs varētu pierādīt, ka FK īpašības in vivo cilvēkiem ir līdzīgas. Līdz šim nav veikti šīs jaunās zāļu formas pētījumi ar cilvēkiem ar . Tādēļ pirms reģistrācijas veikta bioekvivalences pētījuma papildu ieguvums būtu tas, ka šāds pētījums sniegtu vismaz zināmu pārliecību par drošību.

Novērtējuma mērķis bija noskaidrot, vai docetaksela sistēmiskā iedarbība, lietojot Taxotere un lietojot Docetaxel Teva Generics, ir vienāda. Uzskata, ka gadījumā, ja ir pietiekama pārliecība, ka aktīvās sastāvdaļas sistēmiskā iedarbība, lietojot novatorisko Taxotere un Docetaxel Teva Generics, ir vienāda, tad arī ar docetakselu saistītā drošība un efektivitāte būs tāda pati. Tādēļ galvenais apspriestais jautājums bija tas, vai brīvā frakcija tūlīt pēc Taxotere un Docetaxel Teva Generics infūzijas ir vienāda un vai docetaksels no Taxotere micellām un Docetaxel Teva Generics HP-b-CD izdalās pietiekami līdzīgā ātrumā. Vērtēja arī iesniegto ar dzīvniekiem veikto pētījumu datu nozīmi un ekstrapolācijas līmeni no in vitro datiem uz in vivo situāciju.

Pieteikuma iesniedzējs pievēršās šiem jautājumiem, sniedzot turpmāk norādītās atbildes uz pārskatīšanas procedūras risināmo jautājumu sarakstā iekļautajiem jautājumiem:

- ierosinātā zāļu forma ir pienācīgi pamatota (ar mērķi iegūt līdzīgu docetaksela iedarbību, taču pieteikuma iesniedzējs neapgalvo, ka ieguvuma un riska attiecība būtu labāka);
- Docetaxel Teva Generics farmaceitiskā kvalitāte ir salīdzināma ar Taxotere farmaceitisko kvalitāti ;
- molekulārās modelēšanas dati, kas raksturo salīdzinoši vāju afinitāti pret HP-b-CD un izteiktu saistīšanās afinitāti pret plazmas olbaltumvielām, liecina, ka saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām būs docetaksela izkļiedes asinsritē virzītājspēks un HP-b-CD ietekme būs tikai neliela vai nebūs vispār. Saskaņā ar Kvalitātes darba grupas (QWP) atzinumu ir pierādīts, ka Docetaxel Teva Generics zāļu formas sastāvā esošo docetakselu apņem vairākas ciklodekstrīna molekulas, līdz ar to tas drīzāk ir izslēgšanas komplekss, nevis ieslēgšanas komplekss ar vāju paredzamo mijiedarbības spēku starp docetaksela un ciklodekstrīna molekulām;
- sākotnējās procedūras laikā iesniegtie dati par saistīšanos ar olbaltumvielām in vitro, CMD(h) pārskatīšanas procedūra un šī CHMP pārskatīšanas procedūra apliecināja, ka Docetaxel Teva Generics un Taxotere sastāvā esošā docetaksela disociācijas modelis un saistīšanās ar olbaltumvielām klīniski nozīmīgā koncentrācijā ir līdzīga;
- šīs pārskatīšanas procedūras otrajā kārtā noskaidroja, ka ļoti maz iespējams, ka polisorbāta 80 micellas saglabājas trīs stundas pēc Taxotere infūzijas, izraisot iespējamu ietekmi uz docetaksela farmakokinētiku. Pieteikuma iesniedzējs iesniedza pārliecinošus argumentus, ka kritiskā micellu koncentrācija plazmā ir daudz lielāka nekā bieži aprakstītā kritiskā micellu koncentrācija ūdenī 0,012 mM. Šī palielinātā kritiskā micellu koncentrācija samazina iespējamību, ka polisorbāta micellas patiešām ir asinsritē, pat ļoti neilgu brīdi pēc infūzijas. Turklāt polisorbāta 80 micellas ir ļoti nestabilas un hidrolīzes un plazmas karboksiesterāžu veiktā metabolisma rezultātā ātri izzūd. Publicētie dati liecina, ka polisorbāta 80 koncentrācija pēc Taxotere infūzijas pacientiem samazinās zem kritiskās micellu koncentrācijas (CMC) plazmā uzreiz pēc infūzijas. Tādēļ šķietami palielinātā brīvā

docetaksela frakcija, pateicoties polisorbāta 80 micellām, nav konstatējama un līdz ar to neatspoguļo reālo situāciju;

- nozīmīgas ietekmes trūkums atbilst in vitro datiem, kas iegūti šā pieteikuma ietvaros, kad, veicot tiešu salīdzinājumu, netika konstatētas brīvā docetaksela atšķirības attiecībā uz atšķaidījuma faktoriem zālēm Taxotere; tāpat arī netika novērota ietekme zālēm Docetaxel Teva Generics. Tagad, pamatojoties uz rūpīgu pieejamo fizikāli ķīmisko datu novērtējumu par šo jautājumu, izmantojot atbildes uz pārskatīšanas procedūras risināmo jautājumu sarakstā iekļautajiem jautājumiem, var uzskatīt, ka in vitro pētījumu rezultāti atbilst pašreizējām prognozēm;
- atbalstošus FD un FK datus ieguva no dzīvnieku modeļiem, un tie liecina par līdzību attiecībā uz docetaksela farmakokinētiku (žurkām, pērtiņiem), farmakodinamiku un toksikoloģiskajiem rādītājiem;
- palīgvielas povidons K-12 un HP-b-CD, kas ir Docetaxel Teva Generics sastāvā, bet nav izmantotas Taxotere, ir zināmas citās zālēs, un drošības problēmas nav sagaidāmas. Šo pieņēmumu apstiprina arī pētījumos ar dzīvniekiem iegūtie dati.
- šī Docetaxel Teva Generics novērtējums atbilst iepriekšējiem docetaksela ģenērisko zāļu pieteikumiem kurās izmantotas zināmas, bet atšķirīgas palīgvielas.

Pieteikuma iesniedzēju uzaicināja sniegt mutisku skaidrojumu CHMP sēdē 2011. gada 15. februārī, lai aizstāvētu savu nostāju attiecībā uz atbildēs iekļautajiem argumentiem.

Viens no pieteikuma iesniedzēja uzsvērtajiem punktiem bija tas, ka pārskatītie Loos et al dati neapstiprina brīvās frakcijas izmaiņas klīniski nozīmīgas koncentrācijas diapazonā in vitro. Tika iesniegti arī citi pierādījumi, ka klīniskie dati par brīvo frakciju infūzijas laikā neliecina par īslaicīgu ietekmi uz brīvo frakciju (Acharya et al., 2004).

Tomēr, ņemot vērā pieteikuma iesniedzēja iesniegtos literatūras datus, daži CHMP locekļi norādīja, ka saskaņā ar Wang et al (2010) datiem polisorbāta 80 kritiskā micellu koncentrācija cilvēka plazmas olbaltumvielu koncentrācijā nebija nozīmīgi lielāka kā klīniski nozīmīgais polisorbāta 80 (no Taxotere) pēcinfūzijas līmenis, par ko ziņo Webster et al (1997). Tika apspriesta arī nepieciešamība iegūt datus par cilvēkiem – pievēršot uzmanību vismaz pirmajām trīs stundām, jo in vitro dati neraksturo atbrīvošanās ātrumu cilvēka asinīs.

Tomēr, ņemot vērā visu par Docetaxel Teva Generics pieejamo informāciju, t. i., pieteikuma iesniedzēja datus, atbalstam iesniegtos pierādījumus no literatūras, kā arī argumentus, kas sniegti mutiskā skaidrojuma laikā, lielākā daļa CHMP locekļu uzskatīja, ka pieteikuma iesniedzējs ir nodrošinājis pietiekamu pārliecību, ka aktīvās sastāvdaļas sistēmiskā iedarbība, salīdzinot novatorisko Taxotere un Docetaxel Teva Generics, patiešām ir vienāda un tādēļ arī ar docetakselu saistītā drošība un efektivitāte būs vienāda. Tādēļ Docetaxel Teva Generics ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga.

Pozitīva atzinuma pamatojums

Tā kā:

- in vitro iegūtie dati par saistīšanos ar olbaltumvielām liecina par līdzīgu docetaksela iedarbību pēc Taxotere un Docetaxel Teva Generics lietošanas;
- šo pieņēmumu apstiprina pētījumos ar dzīvniekiem iegūtie neklīniskie dati;
- attiecībā uz drošību, kas saistīta ar palīgvielām, tika uzskatīts, ka atšķirīgās palīgvielas povidonu K12 un HP-b-CD izmanto citās intravenozi lietojamās zālēs, tādējādi tās jau ir lietotas cilvēkiem;

CHMP ieteica izsniegt reģistrācijas apliecību, kuras zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija paliek tādi paši kā galīgajās versijas, par kurām ir panākta vienošanās koordinācijas grupas procedūrā, kā minēts Docetaxel Teva Generics un sinonīmisku nosaukumu zāļu III pielikumā (skatīt I pielikumu).