II LISA

Euroopa Ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ning positiivse arvamuse alused

Teaduslikud järeldused

Docetaxel Teva Genrics ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Dotsetakseel (N-debensoüül-N-tert-butoksükarbonüül-10-deatsetüültaksool) on poolsünteetiline taksaan, millel on tsütotoksiline ja antineoplastiline toime. Et Docetaxel Teva Genericsi ravimvorm (pulber infusioonilahuse valmistamiseks) erineb võrdlusravimi ravimvormist (kontsentraat infusioonilahuse valmistamiseks), esitati Docetaxel Teva Generics 20 mg/80 mg, 20 mg ja 80 mg infusioonilahuse pulbri ning lahusti müügiloa taotlemiseks hübriidtaotlus direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõike 3 alusel.

Võrdlusravim on Prantsusmaa ravimifirma Sanofi-Aventise Taxotere infusioonilahuse valmistamise kontsentraat (20 mg ja 80 mg). Nimetatud ravim on müügiloa saanud tsentraliseeritud menetluse kaudu ja seda turustatakse Euroopas alates 1995. aasta novembrist.

Docetaxel Teva Genericsi ravimvorm ei ole päris sama kui võrdlusravimil, erinedes sellest abiainete poolest. Võrdlusravim sisaldab abiainena polüsorbaat 80, geneerilises ravimis on abiaineteks povidoon K12, hüdroksüpropüülbetadeks (HP-b-CD) ja glükoosmonohüdraat.

Abiaine polüsorbaat 80 funktsioon Taxoteres ning abiainete HP-b-CD ja povidoon K12 funktsioon Docetaxel Teva Genericsis on dotsetakseeli lahustamine sellise infusioonilahuse saamiseks, mis on säilitamisel stabiilne; aga ka toimeaine kleepumise vältimine pakendi seintele või selle väljasadestumine infusioonilahuse lahjendamise ja edasise manustamise ajal. Infusiooni järel lahjenevad nii toimeaine kui ka abiained olulisel määral patsiendi vereplasmas.

Detsentraliseeritud menetluse ajal leidis viiteliikmesriik, et müügiloa taotleja esitatud valkudega seondumise in vitro uuringu andmete kohaselt ei ole infusiooni järel oodata muutusi vereplasma valkudega seotud ja mitteseotud dotsetakseeli sisalduse osas. Nimetatud järeldust toetasid ka esitatud loomadel tehtud uuringute andmed. Need andmed koos kinnitasid viiteliikmesriigi arvates piisaval määral järeldust, et dotsetakseeli ekspositsioon organismis on pärast Taxotere ja Docetaxel Teva Genericsi manustamist samane. Geneerilisuse printsiibi kohaselt ei ole samase ekspositsiooni korral põhjust arvata, et võrdlusravim ja geneeriline ravim erineksid oma toime või toimeainega (dotsetakseeliga) seotud ohutuse poolest. Seetõttu oli viiteliikmesriik arvamusel, et vaatamata dotsetakseeli väljasadestumise vältimiseks infusioonikotis kasutatud erinevale metoodikale (HP-b-CD agregaadid ja povidoon K12 Docetaxel Teva Genericsis ja polüsorbaadi mitsellid Taxoteres), ei mõjuta see ravimite samalaadset efektiivsust, sest hindamine põhineb kahe ravimi identse toimeaine dotsetakseeli lõplikul ekspositsioonil organismis.

Abiainetega seotud ohutuse osas leidis viiteliikmesriik, et erinevaid abiaineid povidoon K12 ja Hb-b-CD-d kasutatakse paljudes intravenoosselt manustatavates ravimites ning nende kasutamine inimestel on hästituntud. Ohutusprobleemide puudumist nende abiainete kasutamisel kinnitavad ka loomadel tehtud uuringute tulemused. Seetõttu oli viiteliikmesriik arvamusel, et esitatud in vitro andmed, mida toetasid loomadel tehtud uuringute farmakokineetilised ja farmakodünaamilised andmed, on piisavad, et tõendada ravimite ühesugust käitumist in vivo.

Selle järeldusega ei nõustunud üks asjaomastest liikmesriikidest, väites, et in vitro andmed on ebapiisavad tõendamaks ravimite ühesugust käitumist in vivo. Asjaomane riik väljendas muret, et ravimvormid (tsüklodekstriini kompleksid vs. traditsioonilised mitsellid) on erinevad ja uut geneerilist dotsetakseeli ravimvormi ei ole mitte kunagi inimestele manustatud.

Viiteliikmesriigile vastu vaielnud asjaomane liikmesriik leidis, et Docetaxel Teva Genericsis kasutatav ravimvorm ei ole ekvivalentne originaalravimi omaga, sest selles on kasutatud erinevaid

abiaineid. Originaalravimis kasutatud mitselle moodustav polüsorbaat oli Docetaxel Teva Genericsis asendatud tsüklodekstriini derivaadiga, mille koostoime toimeainega on teistsugune. Et Docetaxel Teva Genericsi ja originaalravimi ravimvormid on erinevad, ei saa välistada erinevaid vabanemise tunnuseid ega erinevat farmakokineetilist profiili. Erinevus ravimvormid on piisavalt oluline, mistõttu ei saa järeldada, et sellel erinevusel ei ole tähendust ravimite käitumisel in vivo. Müügiloa taotleja esitatud andmeid ei saa pidada piisavaks, et kinnitada ravimite sarnasust, mistõttu uue keerulise ravimvormi korral on vaja ka kliinilisi andmeid. Kokkuvõttes ei nõustunud asjaomane liikmesriik müügiloa väljastamisega enne, kui müügiloa taotleja on esitanud inimestel läbi viidud in vivo uuringu andmed ravimite võrdleva farmakokineetilise profiili kohta. Tänini ei ole uue ravimvormi kasutamise kohta inimestel ühtegi uuringut läbi viidud. Seetõttu oleks sellise enne müügiloa väljastamist nõutava uuringu lisaväärtuseks peale ravimite bioekvivalentsuse tõendamise vähemalt mõningate andmete saamine ravimi ohutuse kohta.

Käesoleva hindamismenetluse eesmärgiks oli selgitada, kas dotsetakseeli süsteemne ekspositsioon Taxotere ja Docetaxel Teva Genericsi manustamise järel on samane. Võib eeldada, et kui piisavate tõendite esitamisel on dotsetakseeli süsteemne ekspositsioon originaalravimi Taxotere ning geneerilise ravimi Docetaxel Teva Genericsi manustamise järel sama, siis on sarnased ka dotsetakseeliga seotud efektiivsus ja ohutus. Seetõttu on arutelude peamiseks teemaks küsimused, kas dotsetakseeli vaba fraktsiooni sisaldus vereplasmas vahetult pärast Taxotere ja Docetaxel Teva Genericsi manustamist on sama ning kas dotsetakseel vabaneb Taxotere mitsellidest ja Docetaxel Teva Genericsi HP-b-CD-st piisavalt sarnase kiirusega. Sellele küsimusele vastamiseks hinnati loomadel läbiviidud uuringute andmete usaldusväärsust ja in vitro andmete in vivo olukorda ülekandmise ulatust.

Müügiloa taotleja käsitles neid küsimusi oma vastustes esildises lahendamata küsimustele, mis on kokku võetud allpool.

- Väljapakutud ravimvorm on piisaval määral põhjendatud (müügiloa taotleja eesmärgiks oli näidata dotsetakseeli samaväärset ekspositsiooni, mitte ravimi paremat riski ja kasulikkuse suhet).
- Docetaxel Teva Genericsi farmatseutiline kvaliteet on võrreldav Taxotere farmatseutilise kvaliteediga.
- Molekulaarse modelleerimise andmed, mille kohaselt dotsetakseelil on suhteliselt väike afiinsus HP-b-CD suhtes ning suur seondumisafiinsus vereplasma valkude suhtes, näitavad, et peamiseks dotsetakseeli vereringesse jaotumist määravaks teguriks on seondumine plasmavalkudega, ning et HP-b-CD-l on sellele protsessile üksnes väike mõju, kui üldse. Inimravimite komitee kvaliteedi töörühma arvates on tõendatud, et Docetaxel Teva Genericsi ravimvormis ümbritseb dotsetakseeli mitu tsüklodektstriini molekuli, mistõttu on pigem tegemist eksklusioonikompleksi kui inklusioonikompleksiga, ning koostoimejõud dotsetakseeli ja tsüklodekstriini molekulide vahel on eeldatavasti nõrgad.
- Müügiloa taotlemise algse menetluse, inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma esildismenetluse ja inimravimite komitee käesoleva esildismenetluse käigus esitatud in vitro andmed valkudega seondumise kohta näitavad, et kliinilisest aspektist asjakohaste kontsentratsioonide juures on dotsetakseeli dissotseerumine ja seondumine valkudega Docetaxel Teva Genericsi ja Taxotere korral sarnased.
- Käesoleva esildise teistkordsel käsitlemisel jõuti järeldusele, et on äärmiselt ebatõenäoline polüsorbaat 80 mitsellide püsimine veres veel 3 tundi pärast Taxotere infusiooni, millel võiks olla mõju dostetakseeli farmakokineetikale. Müügiloa taotleja esitas veenvad argumendid, et mitsellide kriitiline kontsentratsioon vereplasmas on oluliselt suurem kui sama kontsentratsioon vees (0,012 mM). Nimetatud mitsellide suurema kriitilise kontsentratsiooni

tõttu on ebatõenäoline, et polüsorbaat 80 mitsellid püsivad vereringes ka väga lühikese aja vältel pärast infusiooni. Mis veelgi tähtsam, polüsorbaat 80 mitsellid on väga ebastabiilsed ja kaovad verest kiiresti hüdrolüüsi ja metaboliseerumise tõttu vereplasma karboksüesteraaside poolt. Kirjanduses avaldatud andmete kohaselt langeb polüsorbaat 80 kontsentratsioon patsientidel allapoole mitsellide kriitilist kontsentratsiooni juba Taxotere infusiooni ajal. Seetõttu ei esine reaalsuses polüsorbaat 80 mitsellide tõttu hüpoteetilist dotsetakseeli suurenenud vaba fraktsiooni ja see ei ole antud olukorras asjakohane.

- Olulise toime puudumine on kooskõlas müügiloa taotlemisel esitatud in vitro andmetega, mille kohaselt ei täheldatud otseses võrdlevas uuringus Taxotere korral erinevusi vaba dotsetakseeli sisalduses seoses erinevate lahjendusteguritega. Samasugust toime puudumist täheldati ka Docetaxel Teva Genericsi puhul. In vitro uuringute tulemusi võib nüüd pidada kooskõlas olevaks praeguste teadmistega, mis põhinevad olemasolevate füsikokeemiliste andmete põhjalikul analüüsil, mille müügiloa taotleja esitas oma vastustes esildises lahendamata küsimustele.
- Toetavad farmakodünaamilised ja farmakokineetilised andmed, mis põhinevad loommudelitel, näitavad võrreldavust dotsetakseeli farmakokineetiliste (rottidel, hiirtel), farmakodünaamiliste ja toksikoloogiliste parameetrite vahel.
- Abiained povidoon K12 ja HP-b-CD, mida kasutatakse Docetaxel Teva Genericsis, aga ei kasutata Taxoteres, on hästituntud abiained teistes ravimites, mistõttu nendega seoses ei ole oodata ohutusprobleeme.
- Järeldus Docetaxel Teva Genericsi abiainete kohta on kooskõlas varasemate geneeriliste dotsetakseeli sisaldavate ravimite müügilubade taotlustega, kus on samuti kasutatud originaalravimist erinevaid, kuid tuntud abiaineid.

Müügiloa taotlejale pakuti võimalust osaleda suulisel arutelul enne inimravimite komitee 15. veebruari 2011. aasta istungit, et kaitsta oma vastuses esitatud argumente.

Üheks müügiloa taotleja poolt välja toodud argumendiks oli see, et Loosi jt in vitro andmed ei näita muutusi vaba fraktsiooni osas kliinilisest suuremate kontsentratsioonide korral. Peale selle esitati tõendusmaterjalina veel kliinilised andmed vaba fraktsiooni sisalduse kohta infusiooni ajal, mis samuti ei näita mitte mingeid mööduva iseloomuga toimeid vaba fraktsiooni sisaldusele (Acharya jt 2004).

Mõned inimravimite komitee liikmed märkisid siiski müügiloa taotleja esitatud kirjandusandmeid arvesse võttes, et Wangi jt (2010) andmetel ei olnud polüsorbaat 80 mitsellide kriitiline kontsentratsioon inimese plasmavalkude kontsentratsioonis oluliselt suurem kui Websteri jt (2007) leitud kliiniliselt oluline vahemik polüsorbaat 80 (Taxotere) infusiooni järel. Inimravimite komitee arutas ka vajadust inimuuringute andmete järele, mis hõlmaksid vähemalt esimest kolme infusioonijärgset tundi, sest in vitro andmed ei võimalda ennustada ravimi vabanemise kiirust inimese veres.

Võttes arvesse kõiki olemasolevaid andmeid Docetaxel Teva Genericsi kohta – müügiloa taotleja esitatud andmeid, müügiloa toetuseks esitatud kirjandusandmeid ja suulisel arutelul esitatud andmeid –, oli inimravimite komitee enamik arvamusel, et müügiloa taotleja on esitatud piisavaid tõendusmaterjale selle kohta, et toimeaine ekspositsioon originaalravimi Taxotere ja Docetaxel Teva Genericsi manustamise järel on sarnane, mistõttu võib eeldada, et ka nende ravimite efektiivsus ja ohutus on sama. Seetõttu on Docetaxel Teva Genericsi kasulikkuse ja riski suhe positiivne.

Positiivse otsuse põhjendused

Võttes arvesse, et

- in vitro valkudega seondumise andmed näitavad dotsetakseeli samalaadset ekspositsiooni Taxotere ja Docetaxel Teva Genericsi manustamise järel;
- eelpool toodud arvamust toetavad ka mittekliinilised loomadel läbiviidud uuringute andmed;
- abiainete ohutuse osas järeldati, et povidoon K12 ja Hb-b-CD-d kasutatakse paljudes intravenoosselt manustatavates ravimites ning nende kasutamine inimestel on hästituntud;

soovitas inimravimite komitee anda müügiloa, mille jaoks lepiti koordineerimisrühma menetluses kokku ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe lõplikud versioonid, nagu on märgitud selle arvamuse III lisas Docetaxel Teva Genericsi ja sarnaste nimetuste kohta (vt I lisa).