

Anexo II

***Conclusões científicas e fundamentos para o parecer positivo
apresentados pela Agência Europeia de Medicamentos***

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Docetaxel Teva Generics (ver Anexo I)

O Docetaxel (N-Debenzoil-N-tert-butoxicarbonil-10-deacetil taxol) é um taxano semi-sintético com actividade antineoplásica citotóxica. Dado que a forma farmacêutica do Docetaxel Teva Generics (pó para solução para perfusão) difere da do medicamento de referência (concentrado para solução para perfusão), foi apresentado um pedido híbrido de autorização de introdução no mercado (AIM) para o Docetaxel Teva Generics 20 mg / 80 mg, pó e solvente para solução para perfusão, 20 mg e 80 mg, em conformidade com o n.º 3 do artigo 10.º da Directiva 2001/83/CE.

O medicamento de referência é o Taxotere, concentrado e solvente para solução para perfusão (20 mg e 80 mg), da Sanofi-Aventis France. Este medicamento de referência foi aprovado por via de um procedimento centralizado e é comercializado na Europa desde Novembro de 1995.

A formulação do Docetaxel Teva Generics não é a mesma da do medicamento de referência, dado que é usado um excipiente diferente. A formulação de referência contém polissorbato 80 como excipiente, enquanto a formulação genérica contém povidona K12, hidroxipropilbetadex (HP-b-CD) e glucose mono-hidratada como excipientes.

A função do excipiente polissorbato 80 no Taxotere e dos excipientes HP-b-CD e povidona K12 no Docetaxel Teva Generics é a de solubilizar o docetaxel para produzir uma solução para perfusão que permaneça estável quando armazenada e evitar que o composto activo se cole às paredes do recipiente ou se precipite durante o período de conservação, durante a diluição para a preparação da solução para infusão e durante o procedimento inicial de perfusão. Na sequência da perfusão, a substância activa e os excipientes ficam extremamente diluídos no plasma do doente.

Durante o procedimento descentralizado, o Estado-Membro de referência (EMR) considerou que, com base nos dados fornecidos pelo Requerente relativos à ligação in vitro a proteínas, não eram de esperar diferenças relativamente ao docetaxel ligado e não ligado a proteínas após a perfusão. Esta hipótese é apoiada pelos dados de estudos em animais fornecidos. Concluiu-se que todos os dados considerados colectivamente sugeriam fortemente que o Taxotere e o Docetaxel Teva Generics resultam numa exposição comparável ao docetaxel. O princípio "genérico" é de que, em condições de exposição comparável, não se espera que exista qualquer diferença em termos de eficácia e segurança relativamente à substância activa (docetaxel). Neste contexto, o EMR foi da opinião que o facto de se aplicar uma metodologia diferente para evitar a precipitação do docetaxel no saco de perfusão (i.e. uso de agregados de HP-b-CD e povidona K-12 no caso do Docetaxel Teva Generics em vez de micelas de polissorbato no caso do Taxotere) não compromete esta conclusão de eficácia comparável, já que esta se baseia na exposição final à mesma substância activa (docetaxel) em ambas as formulações.

No que diz respeito à segurança relacionada com os excipientes, o EMR considerou que os diferentes excipientes povidona K12 e HP-b-CD são usados em outros medicamentos para utilização intravenosa e, por isso, já foram aplicados em seres humanos. A inexistência de questões de segurança relacionadas com estes excipientes foi também apoiada por dados de estudos em animais. Por conseguinte, o EMR considerou que os dados in vitro fornecidos, apoiados pelos dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos em animais, eram suficientes para demonstrar um comportamento in vivo comparável.

No entanto, de acordo com o Estado-Membro Envolvido (EME) que levantou objecções, os dados in vitro fornecidos eram insuficientes para demonstrar um comportamento in vivo semelhante. Foram manifestadas preocupações relativamente à diferença de formulações (complexos com

ciclodextrina vs. micelas tradicionais) e ao facto de esta formulação genérica do docetaxel nunca ter sido administrada em seres humanos.

Os EME que levantaram objecções argumentaram que a formulação do Docetaxel Teva Generics não é equivalente à do medicamento originador, uma vez que é usado um excipiente diferente. O polissorbato formador de micelas usado no medicamento originador é substituído, no caso do Docetaxel Teva Generics, por um derivado da ciclodextrina que tem uma forma de interacção diferente com o fármaco. Uma vez que a formulação do Docetaxel Teva Generics é diferente da do medicamento originador, não é possível excluir a possibilidade de existirem diferentes características de libertação e perfil farmacocinético in vivo. A diferença na composição é demasiado acentuada para permitir concluir que esta diferença não terá um impacto in vivo. Os dados apresentados pelo requerente não foram considerados suficientes para reivindicar semelhança e, uma vez que se trata de uma nova formulação complexa, considerou-se necessária a apresentação de dados clínicos. Em conclusão, não foi possível emitir um parecer positivo, a menos que o requerente conseguisse demonstrar a existência de perfis farmacocinéticos in vivo comparáveis em seres humanos. Até ao momento, não foi conduzido nenhum estudo em seres humanos com esta nova formulação. Uma vantagem adicional de um estudo de bioequivalência anterior à autorização de introdução no mercado consistiria no facto de tal estudo fornecer, pelo menos, alguma garantia adicional relativamente à segurança.

O objectivo da avaliação é averiguar se a exposição sistémica ao docetaxel com o Taxotere e o Docetaxel Teva Generics é igual. Considera-se que, se forem fornecidas garantias suficientes de que a exposição sistémica à substância activa resultante da administração do medicamento inovador Taxotere ou do Docetaxel Teva Generics é a mesma, a segurança e eficácia relacionadas com o docetaxel serão igualmente as mesmas. Por conseguinte, o ponto principal da discussão prendeu-se com o facto de a fracção livre imediatamente após a perfusão do Taxotere ou do Docetaxel Teva Generics ser a mesma, e se o docetaxel é libertado a uma velocidade suficientemente idêntica das micelas do Taxotere e do HP-b-CD do Docetaxel Teva Generics. Além disso, avaliou-se a robustez dos dados de experiências em animais fornecidos, bem como o nível de extrapolação a partir dos dados in vitro para a situação in vivo.

O Requerente discutiu estas questões nas suas respostas à Lista de Questões Pendentes (LdQP) da Consulta, da seguinte forma:

- A formulação proposta é justificada de forma adequada (no seu objectivo de obter uma exposição ao docetaxel comparável, não existindo a reivindicação de um perfil de benefício-risco superior pela parte do Requerente)
- A qualidade farmacêutica do Docetaxel Teva Generics é comparável à do Taxotere.
- Os dados de modelos moleculares que descrevem a afinidade relativamente fraca ao HP-b-CD e a elevada afinidade de ligação às proteínas plasmáticas, indicam que a ligação às proteínas plasmáticas será a força motriz da distribuição do docetaxel na circulação sanguínea, existindo apenas – se de todo – um efeito reduzido do HP-b-CD. De acordo com o QWP, considera-se demonstrado que, na formulação do Docetaxel Teva Generics, o docetaxel se encontra envolvido por uma série de moléculas de ciclodextrina, sendo, por isso, um complexo de exclusão em vez de um complexo de inclusão, esperando-se forças de interacção fracas entre o docetaxel e as moléculas de ciclodextrina.
- Os dados referentes à ligação a proteínas in vitro que foram apresentados durante o procedimento inicial, o procedimento de consulta do CMD(h) e o actual procedimento de consulta do CHMP indicavam uma semelhança no padrão de dissociação e na ligação a proteínas entre o docetaxel do Docetaxel Teva Generics e do Taxotere em concentrações clinicamente relevantes.

- Na segunda fase do presente procedimento de consulta, clarificou-se que é muito improvável que as micelas de polissorbato 80 continuem presentes durante 3 horas após a perfusão do Taxotere, com um possível efeito sobre a farmacocinética do docetaxel. O Requerente forneceu fortes argumentos de que o valor de CMC no plasma é muito mais elevado do que o valor de 0,012 mM de CMC frequentemente registado na água. Este valor mais elevado de CMC torna menos provável a presença de micelas de polissorbato na circulação sanguínea, mesmo no período imediatamente a seguir à perfusão. Além disso, as micelas de polissorbato 80 são muito instáveis e desaparecem rapidamente devido às hidrólises e à metabolização pelas carboxiesterases plasmáticas. Os dados publicados mostram que a concentração de polissorbato 80 a seguir à perfusão do Taxotere em doentes cai para um nível inferior à concentração de micelas crítica (CMC) no plasma imediatamente durante a perfusão. Por conseguinte, o aumento putativo da fracção de docetaxel livre devido às micelas de polissorbato 80 não parece existir e, assim, não parece relevante para a situação real.
- A ausência de um efeito relevante está em linha com os dados *in vitro* obtidos no âmbito deste pedido, em que numa comparação de igual para igual não se observou nenhuma diferença no docetaxel livre em relação aos factores de diluição do Taxotere, tendo o mesmo efeito sido observado no caso do Docetaxel Teva Generics. Os resultados dos estudos *in vitro* podem ser agora considerados em linha com as expectativas actuais com base numa avaliação detalhada dos dados físico-químicos disponíveis sobre o assunto, tal como fornecida nas respostas à LdQP do procedimento.
- Foram obtidos dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos de apoio a partir de modelos animais indicando comparabilidade em relação à farmacocinética (rato, macaco), à farmacodinâmica e aos parâmetros toxicológicos do docetaxel.
- Os excipientes povidona K-12 e HP- β -CD usados no Docetaxel Teva Generics, mas não usados no Taxotere, são conhecidos por se encontrarem presentes em outros medicamentos, e não se espera que existam questões de segurança. Esta hipótese é igualmente apoiada por dados de estudos em animais.
- A avaliação deste Docetaxel Teva Generics está alinhada com pedidos anteriores relativos a medicamentos genéricos de docetaxel, nos quais são utilizados excipientes conhecidos mas diferentes.

O requerente foi convidado a participar numa sessão de apresentação de explicações orais ao CHMP, em 15 de Fevereiro de 2011, para defender a sua posição no que respeita aos argumentos apresentados nas suas respostas.

Um dos pontos destacados pelo requerente foi o facto de os dados de Loos et al revistos não apoiarem alterações na fracção livre em níveis de concentração *in vitro* clinicamente relevantes. Foi também apresentada evidência adicional de que os dados clínicos referentes à fracção livre durante a perfusão não apoiam quaisquer efeitos temporários na fracção livre (Acharya et al., 2004).

No entanto, tendo em conta os dados da literatura apresentados pelo requerente, alguns membros do CHMP notaram que, de acordo com os dados de Wang et al (2010), a CMC do polissorbato 80 na concentração de proteínas plasmáticas em seres humanos não é substancialmente mais elevada do que o intervalo clinicamente relevante de níveis de polissorbato 80 pós-perfusão (no caso do Taxotere) registado por Webster et al (1997). A necessidade de dados relativos a seres humanos também foi discutida – concentrando-se, pelo menos, nas primeiras 3 horas, já que os dados *in vitro* não prevêm a taxa de libertação no sangue humano.

Ainda assim, e tendo em consideração toda a informação disponível no caso do Docetaxel Teva Generics, i.e. os dados do requerente, a evidência da literatura de apoio apresentada e os argumentos apresentados nas explicações orais, a maioria do CHMP foi da opinião que o

requerente fornece garantias suficientes de que a exposição sistémica à substância activa, tanto no caso do Taxotere como do Docetaxel Teva Generics, é, de facto, a mesma e, por conseguinte, a segurança e eficácia relativas ao docetaxel serão igualmente as mesmas. Por conseguinte, o perfil de benefício-risco do Docetaxel Teva Generics é positivo.

Fundamentos para o parecer positivo

Considerando que

- Os dados referentes à ligação a proteínas in vitro apontam para uma exposição ao docetaxel comparável obtida com o Taxotere e o Docetaxel Teva Generics;
- Esta hipótese é apoiada pelos dados não clínicos de estudos em animais;
- No que diz respeito à segurança relacionada com os excipientes, considerou-se que os excipientes diferentes, povidona K-12 e HP-b-CD, são usados em outros medicamentos para administração intravenosa e, por isso, já foram aplicados previamente em seres humanos.

O CHMP recomendou a concessão da Autorização de Introdução no Mercado, para a qual o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo permanecem em conformidade com as versões finais redigidas durante o procedimento do Grupo de Coordenação, conforme mencionado no Anexo III, relativamente ao Docetaxel Teva Generics e nomes associados (ver Anexo I).