

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

Foi apresentado um pedido no âmbito do procedimento descentralizado de Daruph e Anafezyn e nomes associados, 16 mg, 40 mg, 55 mg, 63 mg, 79 mg, 111 mg, comprimido revestido por película em 31 de agosto de 2020.

A base jurídica ao abrigo da qual o pedido foi apresentado é o artigo 10.º, n.º 3, da Diretiva 2001/83/CE.

O pedido foi apresentado ao Estado-Membro de referência (EMR), a Suécia e os Estados-Membros interessados (EMI), DE, HU, IT, PL, RO, SK (SE/H/2098/01-06/DC) e para o pedido duplicado DE, FR, IE, PT (SE/H/2099/01-06/DC).

O medicamento de referência (RefMP) é Sprycel (dasatinib mono-hidratado) autorizado na Europa desde 2006.

O procedimento descentralizado (SE/H/2098/01-06/DC) e (SE/H/2099/01-06/DC) teve início em 29 de outubro de 2020.

No dia 210, as principais questões de segurança, bioequivalência/biodisponibilidade levantadas por IT e DE continuavam por resolver; por conseguinte, em 21 de outubro de 2021, a Suécia remeteu o procedimento para o Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado – medicamentos para uso humano (CMDh), nos termos do artigo 29.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83/CE. O procedimento de 60 dias do CMDh foi iniciado em 24 de outubro de 2021.

O dia 60 do procedimento no âmbito do CMDh foi o dia 22 de dezembro de 2021 e, uma vez que não foi possível chegar a acordo, o procedimento foi remetido para o CHMP.

Por conseguinte, o EMR Suécia desencadeou, em 23 de dezembro de 2021, um procedimento de consulta ao abrigo do artigo 29.º, n.º 4, da Diretiva 2001/83/CE, com uma revisão posterior em 14 de janeiro de 2022. IT, DE e SK levantaram objeções relativamente à falta de bioequivalência de acordo com a diretriz específica do medicamento, às diferenças nas advertências em comparação com o medicamento de referência no que diz respeito ao uso concomitante de inibidores da bomba de protões (IBP) e antagonistas da histamina-2 (H2), bem como ao potencial risco de erros de medicação associados aos medicamentos. Estas questões levantadas foram consideradas como constituindo um potencial risco grave para a saúde pública.

Resumo da avaliação científica pelo CHMP

Foram levantadas três questões no procedimento de consulta, nomeadamente: 1) justificação adicional da ligação entre o medicamento solicitado e o medicamento de referência requerido; 2) o potencial risco de erros de medicação e o seu impacto na relação risco-benefício; 3) a diferença nas advertências sobre o uso concomitante de IBP/antagonistas de H2 em comparação com as advertências enumeradas para o medicamento de referência.

Relativamente ao primeiro ponto, o CHMP discutiu os **estudos 744/19 e 753/19** disponibilizados pelo requerente para apoiar o pedido híbrido para Daruph/Anafezyn:

- No **estudo 744/19**, em que a dosagem reduzida do medicamento em estudo foi comparada com a do medicamento de referência em jejum, foram cumpridos os critérios de bioequivalência convencionais. A seleção de participantes com normocloridria teve por objetivo normalizar as condições do estudo, tendo em conta um menor impacto do pH gástrico na biodisponibilidade do medicamento em estudo. Esta opção é aceitável para o CHMP, uma vez que o impacto da hipocloridria foi adequadamente caracterizado e que é menos provável que o

medicamento em estudo tenha reduzido a absorção, em comparação com o medicamento de referência.

- Foi observado um efeito alimentar inferior, em comparação com o medicamento de referência, no **estudo comparativo 753/19** em condições de ingestão de alimentos. A absorção de Daruph/Anafezyn manteve-se entre o grau de absorção do medicamento de referência em condições de alimentação e jejum. Uma vez que se trata de um medicamento híbrido, não são necessários critérios rigorosos de bioequivalência para o estudo em condições de alimentação; basta que a exposição no estado alimentado se encontre dentro dos intervalos observados com o medicamento de referência quando administrado com ou sem alimentos.

O PKWP foi consultado e concluiu que a exposição sistémica de Daruph/Anafezyn foi suficientemente caracterizada e comparada com a do medicamento de referência Sprycel (proporcionalidade da dose, efeito dos alimentos e probabilidade de interação com os IBP) para concluir que os medicamentos submetidos a pedido apresentam uma exposição sistémica mais consistente na ausência e na presença de IBP.

Globalmente, o CHMP concluiu que está estabelecida a ligação de Daruph/Anafezyn ao medicamento de referência.

Relativamente ao segundo ponto, uma vez que Daruph/Anafezyn utiliza dosagens diferentes em comparação com os outros medicamentos de dasatinib aprovados, o CHMP reconheceu um potencial risco de erros de medicação. Com efeito, em caso de mudança (embora não recomendada), a correspondência das dosagens entre Daruph/Anafezyn e outros medicamentos de dasatinib aprovados tem de ser compreendida pelos profissionais de saúde. Para responder a esta preocupação e às potenciais consequências clínicas, o requerente propôs medidas de minimização do risco de rotina (nome do medicamento único, advertências nas secções 4.2 e 4.4 do RCM, advertência na embalagem exterior) e medidas de minimização do risco adicionais (materiais educacionais para os profissionais de saúde). As medidas de minimização visam responder ao potencial risco de erro de medicação a todos os níveis: prescrição (nome do medicamento único, RCM, guia para os médicos prescritores), dispensa (nome do medicamento único, embalagem exterior, RCM, guia para os farmacêuticos) e administração (nome do medicamento único, embalagem exterior, folheto informativo). O CHMP considera aceitáveis as medidas de minimização do risco propostas e o acompanhamento pós-comercialização da eficácia destas medidas através da comunicação periódica nos relatórios periódicos de segurança (RPS).

No último ponto, o uso concomitante de IBP/antagonistas de H2 não é recomendado com o medicamento de referência devido ao risco de diminuição da exposição a dasatinib. No entanto, o **estudo de interação 754/19** de Daruph/Anafezyn com omeprazol indica uma alteração média da exposição diminuída de, no máximo, 20 % de dasatinib. A extensão da diminuição encontra-se no mesmo intervalo da interação com dexametasona, que foi considerada «provavelmente não clinicamente relevante» para o medicamento de referência. Por conseguinte, o CHMP concordou com o requerente que os resultados do **estudo 754/19**, juntamente com a justificação baseada na extrapolação, suportam uma alteração das advertências em comparação com o medicamento de referência quanto ao uso concomitante com IBP/H2 relativamente ao risco de exposição reduzida de dasatinib através da inclusão dos resultados do **estudo 754/19** na da secção 4.5 do RCM e a possibilidade de administração concomitante na secção 4.4 do RCM.

Em conclusão, o CHMP reconheceu o potencial risco de erros de medicação de Daruph/Anafezyn, bem como as medidas de minimização do risco de rotina e adicionais propostas. Além disso, o CHMP teve em consideração as potenciais características farmacocinéticas vantajosas de Daruph/Anafezyn no contexto clínico da LMC/LMA, para doentes com necessidade de tratamento concomitante com bloqueadores de IBP/H2. O CHMP considerou globalmente que a relação risco-benefício é favorável.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando que:

- O Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 29.º, n.º 4, da Diretiva 2001/83/CE.
- O Comité considerou a totalidade dos dados submetidos e apresentados numa explicação oral pelo requerente em relação às objeções levantadas sobre os potenciais riscos graves para a saúde pública.
- O Comité entendeu que os resultados dos estudos comparativos de biodisponibilidade em condições de jejum e de alimentação são suficientes para estabelecer a ligação com o medicamento de referência.
- O Comité considerou que o potencial risco de erro de medicação é suficientemente abordado através de medidas de minimização do risco, que consistem no nome do medicamento único, advertências na embalagem exterior, no RCM e no folheto informativo, além do guia do profissional de saúde.
- O Comité considerou que os resultados do estudo de interação medicamentosa com omeprazol e a sua extrapolação para outros IBP e antagonistas de H2 são provas suficientes para suportar diferenças nas advertências em comparação com o medicamento de referência no que diz respeito ao uso concomitante de IBP e antagonistas de H2.

Consequentemente, o Comité considera que a relação risco-benefício de Daruph e Anafezyn e nomes associados é favorável e recomenda, por conseguinte, a concessão da(s) autorização(ões) de introdução no mercado para os medicamentos referidos no Anexo I do parecer do CHMP. A informação do medicamento mantém-se conforme a versão final obtida durante o procedimento no âmbito do Grupo de Coordenação, conforme mencionado no Anexo III do parecer do CHMP.