

**Anexo II**  
**Conclusiones científicas**

## Conclusiones científicas

Se presentó una solicitud en el marco del procedimiento descentralizado para Daruph y Anafezyn y denominaciones asociadas, 16 mg, 40 mg, 55 mg, 63 mg, 79 mg, 111 mg, comprimidos recubiertos con película el 31 de agosto de 2020.

El fundamento jurídico en virtud del cual se presentó la solicitud es el siguiente: Artículo 10, apartado 3, de la Directiva 2001/83/CE.

La solicitud se presentó al Estado miembro de referencia (EMR): Suecia y a los Estados miembros afectados (EMA): DE, HU, IT, PL, RO, SK (SE/H/2098/01-06/DC) y para la solicitud duplicada, DE, FR, IE, PT (SE/H/2099/01-06/DC).

El medicamento de referencia (RefMP) es Sprycel (dasatinib monohidrato), autorizado en Europa desde 2006.

El procedimiento descentralizado (SE/H/2098/01-06/DC) y (SE/H/2099/01-06/DC) se inició el 29 de octubre de 2020.

El día 210, seguían sin resolverse problemas importantes de seguridad, bioequivalencia/biodisponibilidad planteados por IT y DE; por tanto, el 21 de octubre de 2021, Suecia remitió el procedimiento al Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados - Medicamentos de uso humano (CMDh), de conformidad con el artículo 29, apartado 1, de la Directiva 2001/83/CE. El procedimiento de 60 días del CMDh se inició el 24 de octubre de 2021.

El día 60 del procedimiento del CMDh fue el 22 de diciembre de 2021 y, dado que no pudo alcanzarse un acuerdo, el procedimiento se remitió al CHMP.

Por consiguiente, el 23 de diciembre de 2021, el EMR Suecia inició un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 29, apartado 4, de la Directiva 2001/83/CE con una revisión posterior el 14 de enero de 2022. IT, DE y SK plantearon objeciones en relación con falta de bioequivalencia de acuerdo con las directrices específicas del producto, diferencias en las advertencias en comparación con el producto de referencia con respecto al uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antagonistas de la histamina 2 (H2) y riesgo potencial de errores de medicación asociados a los productos. Se consideró que estas cuestiones planteadas constituían un riesgo potencial grave para la salud pública.

## Resumen general de la evaluación científica del CHMP

En el procedimiento de arbitraje se plantearon tres cuestiones relacionadas con: 1) justificación más detallada de la vinculación del medicamento para el que se solicita autorización con el medicamento de referencia; 2) el riesgo potencial de errores de medicación y su impacto en la relación riesgo/beneficio; 3) la diferencia en las advertencias sobre el uso concomitante de IBP/antagonistas de H2 en comparación con las advertencias enumeradas para el medicamento de referencia.

Con respecto al primer punto, el CHMP examinó los **estudios 744/19** y **753/19** presentados por el solicitante en apoyo a la solicitud híbrida de Daruph/Anafezyn:

- En el **estudio 744/19**, en el que se comparó la dosis reducida del producto evaluado con la del producto de referencia en ayunas, se cumplieron los criterios de bioequivalencia estándar. La selección de sujetos con niveles normales de ácido clorhídrico tenía por objeto estandarizar las condiciones del estudio, dado que el pH gástrico tiene un menor impacto en la biodisponibilidad del producto evaluado. Esto es aceptable para el CHMP, ya que el impacto de

la hipoclorhidria se ha caracterizado adecuadamente y es menos probable que el producto en estudio tenga menor absorción en comparación con el producto de referencia.

- En el **estudio comparativo 753/19** se observó un menor efecto de los alimentos en comparación con el producto de referencia en condiciones posprandiales. La absorción de Daruph/Anafezyn se mantuvo entre el grado de absorción del producto de referencia en condiciones posprandiales y en ayunas. Dado que se trata de un producto híbrido, no son necesarios criterios de bioequivalencia estrictos para el estudio posprandial; basta con que la exposición en estado posprandial se encuentre dentro de los intervalos observados con el producto de referencia cuando se administra con o sin alimentos.

Se consultó al PKWP y este consideró que la exposición sistémica de Daruph/Anafezyn se ha caracterizado lo suficiente y se ha comparado con la del producto de referencia Sprycel (proporcionalidad de la dosis, efecto de los alimentos y efecto de la interacción con los IBP), para concluir que los productos para los que se presenta la solicitud muestran una exposición sistémica más constante en ausencia y presencia de IBP.

En general, el CHMP concluyó que se establece una relación entre Daruph/Anafezyn y el producto de referencia.

En cuanto al segundo punto, dado que Daruph/Anafezyn utiliza dosis diferentes en comparación con los otros productos de dasatinib autorizados, el CHMP reconoció un posible riesgo de errores de medicación. De hecho, en caso de cambio (aunque no se recomienda), los profesionales sanitarios (PS) deben conocer la correspondencia de las dosis entre Daruph/Anafezyn y otros productos con dasatinib autorizados. Para abordar esta preocupación y las posibles consecuencias clínicas, el solicitante propuso medidas rutinarias de minimización de riesgos (nombre único del producto, advertencias en las secciones 4.2 y 4.4 del RCP, advertencia en el embalaje exterior) y medidas adicionales de minimización de riesgos (materiales formativos para los profesionales sanitarios). Las medidas de minimización tienen por objeto abordar el posible riesgo de error de medicación a todos los niveles: prescripción (nombre único del producto, RCP, guía del PS para médicos prescriptores), dispensación (nombre único del producto, embalaje exterior, RCP, guía del PS para farmacéuticos) y administración (nombre único del producto, embalaje exterior, prospecto). El CHMP considera aceptables las medidas de minimización de riesgos propuestas y el seguimiento posterior a la comercialización de la eficacia de estas medidas mediante informes periódicos de seguridad (IPS).

En relación con el último punto, no se recomienda el uso concomitante de IBP/antagonistas de H2 con el producto de referencia debido al riesgo de disminución de la exposición del dasatinib. Sin embargo, el **estudio de interacción 754/19** de Daruph/Anafezyn con omeprazol indica una reducción de la exposición media de un máximo del 20 % del dasatinib. La magnitud de la reducción se encuentra en el mismo intervalo que la interacción con la dexametasona, que se consideró «probablemente no relevante desde el punto de vista clínico» para el producto de referencia. Por consiguiente, el CHMP se mostró de acuerdo con el solicitante en que los resultados del **estudio 754/19**, junto con la justificación basada en la extrapolación, respaldan un cambio de advertencias, en comparación con el producto de referencia sobre el uso concomitante con IBP/H2 por el riesgo de reducción de la exposición del dasatinib, mediante la inclusión de los resultados del **estudio 754/19** en la sección 4.5 del RCP y la posibilidad de administración concomitante en la sección 4.4 del RCP.

En conclusión, el CHMP reconoció el posible riesgo de errores de medicación con Daruph/Anafezyn, así como las medidas de minimización de riesgos rutinarias y adicionales propuestas. Además, el CHMP tomó en consideración las posibles características farmacocinéticas ventajosas de Daruph/Anafezyn en el contexto clínico de la LMC/LMA, para los pacientes que necesitaban tratamiento concomitante con IBP/antagonistas de H2. El CHMP consideró en general que la relación riesgo/beneficio es positiva.

## **Motivos para el dictamen del CHMP**

Considerando que:

- El Comité ha examinado la recomendación conforme al artículo 29, apartado 4 de la Directiva 2001/83/CE.
- El Comité ha examinado la totalidad de los datos remitidos y presentados en una explicación oral por el solicitante en relación con las objeciones planteadas como posibles riesgos graves para la salud pública.
- El Comité consideró que los resultados de los estudios comparativos de biodisponibilidad en ayunas y con alimento son suficientes para establecer la relación con el medicamento de referencia.
- El Comité consideró que el posible riesgo de error de medicación se aborda en una medida suficiente mediante medidas de minimización de riesgos, que consisten en el nombre único del producto y en las advertencias en el embalaje exterior, el RCP y el prospecto, además de la guía del profesional sanitario.
- El Comité consideró que los resultados del estudio de interacción farmacológica con omeprazol, y su extrapolación a otros IBP, y antagonistas de H2 son pruebas suficientes para respaldar las diferencias en las advertencias, en comparación con el producto de referencia con respecto al uso concomitante de IBP y antagonistas de H2.

En consecuencia, el Comité considera que la relación riesgo/beneficio de Daruph y Anafezyn y denominaciones asociadas es favorable y, por tanto, recomienda la concesión de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que figuran en el Anexo I del dictamen del CHMP. Se mantiene la información sobre el producto según la versión final acordada durante el procedimiento del Grupo de Coordinación que se menciona en el anexo III del dictamen del CHMP.