



R1

04/11/2021

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – APROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Novo

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais registradas

A empresa Novartis Biociências S.A. solicitou registro do produto Kiendra (siponimode), comprimido revestido, 0,25 mg e 2 mg na vigência da RDC nº 200/2017.

Cada comprimido revestido contém 0,278 mg de ácido fumárico siponimode, equivalente a 0,25 mg de siponimode. Excipientes: Lactose monoidratada, celulose microcristalina, crospovidona, beenato de glicerila, dióxido de silício, álcool polivinílico, dióxido de titânio, talco, lecitina de soja, goma xantana, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto.

Cada comprimido revestido contém 2,224 mg de ácido fumárico siponimode, equivalente a 2,0 mg de siponimode. Excipientes: Lactose monoidratada, celulose microcristalina, crospovidona, beenato de glicerila, dióxido de silício, álcool polivinílico, dióxido de titânio, talco, lecitina de soja, goma xantana, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro amarelo.

Apresentações registradas:

- ✓ 0,25 MG COM REV CT BL AL AL X 12
- ✓ 0,25 MG COM REV CT BL AL AL X 120
- ✓ 2,0 MG COM REV CT BL AL AL X 28

1.2. Informações gerais do medicamento

O medicamento é de venda Sob Prescrição Médica e de uso adulto.

a) Indicações terapêuticas

É indicado para o tratamento de pacientes com esclerose múltipla secundária progressiva (EMSP) com doença ativa evidenciada por recidivas ou características de imagem de atividade inflamatória.

b) Modo de administração e posologia



O medicamento deve ser administrado por via oral e sua posologia deve ser determinada antes do início do tratamento, através da análise do genótipo CYP2C9 do paciente.

Kiendra não deve ser utilizado em pacientes com um genótipo CYP2C9*3*3. Para os pacientes portadores do genótipo CYP2C9*1*3 ou CYP2C9*2*3 a dosagem recomendada deve ser ajustada para 1 mg ao dia (consulte a seção 5 Advertências e precauções: Farmacogenômica).

Para recomendações relacionadas à mudança de tratamento de outras terapias modificadoras da doença para Kiendra, consulte a seção 6. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Tratamento prévio com terapias imunossupressoras ou imunomoduladoras.

A dose recomendada é 0,25 mg inicialmente uma vez ao dia nos dias 1 e 2, seguido de doses uma vez ao dia de 0,5 mg no dia 3 (dois comprimidos de 0,25 mg), 0,75 mg no dia 4 (três comprimidos de 0,25 mg) e 1,25 mg no dia 5 (cinco comprimidos de 0,25 mg), até alcançar a dose de manutenção de 2 mg* de Kiendra a partir do dia 6.

1.3. Locais de fabricação do medicamento

Os locais envolvidos na fabricação do medicamento estão descritos a seguir.

Razão Social	Endereço	País	Responsabilidade
Novartis Pharma Stein AG	SCHAFFHAUSERSTRASSE, CH-4332 STEIN, Stein	Suíça	Fabricação do medicamento
Siegfried Barbera S.L.	Ronda De Santa Maria, 158, 08210, Barberà Del Vallès, Barcelona	Espanha	Embalagem primária e secundária
Novartis Biociências S.A.	R Av. Professor Vicente Rao, 90, São Paulo	Brasil	Importação

O Certificado de Boas Práticas de Fabricação para a linha/ forma farmacêutica do medicamento, emitido pela Anvisa, estava válido no momento da concessão do registro.

2. Dados de tecnologia farmacêutica

2.1. Caracterização, controle de qualidade e estabilidade do insumo farmacêutico ativo (IFA)

Para verificação da estrutura e de outras características do IFA, o fabricante de fármaco realizou os testes de análise elementar, espectrometria de massas de alta resolução (HR-MS), espectro de absorção no ultravioleta, espectro no infravermelho, Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio ($^1\text{H-NMR}$), espectro de ressonância magnética nuclear de carbono ($^{13}\text{C-NMR}$), espectro de ressonância magnética nuclear de flúor ($^{19}\text{F-NMR}$), espectro de ressonância magnética nuclear de nitrogênio ($^{15}\text{N-HMBC NMR}$), difração de raios X de pó (XRPD), determinação da estrutura por raios X/cristalografia de raios X e calorimetria exploratória diferencial (DSC).

O controle de qualidade do IFA atende às especificações internas para os testes de aspecto, granulometria, transparência da solução, cor da solução, identificação, substâncias relacionadas,



impurezas, solventes residuais, água, cinzas sulfatadas, metais pesados, teor, teor de ácido fumárico e testes microbiológicos.

Os testes, especificações e métodos analíticos do controle de qualidade foram considerados adequados para garantir a qualidade do IFA.

As validações dos métodos analíticos do IFA foram realizadas pela empresa fabricante do fármaco e consideradas satisfatórias, em linha com a norma vigente.

Em relação à isomeria, o fármaco não apresenta isomeria óptica (carbono quiral) mas contém uma ligação dupla entre um átomo de nitrogênio e um átomo de carbono e é controlada pelos parâmetros de processo.

O fármaco exibe polimorfismo, porém o controle dos polimorfos é realizado pelo método de difração de raios X de pó.

A substância ativa é estável à 30°C/75% UR por 30 meses, conforme estudos de estabilidade apresentados.

Quanto à sensibilidade à luz, o ativo não é fotossensível.

2.2. Processo de fabricação do medicamento e controles em processo

A empresa apresentou dados de produção e controle de qualidade dos lotes que demonstraram adequadamente a consistência do processo de fabricação.

2.3. Controle de qualidade do produto acabado

O controle de qualidade do medicamento atende às especificações internas para os testes de descrição, massa média, identificação, água, dissolução, uniformidade de dosagem, identificação, teor, produtos de degradação e análise microbiológica.

Os testes, especificações e métodos do controle de qualidade foram considerados adequados para garantir a qualidade do medicamento.

As validações dos métodos analíticos do medicamento foram realizadas e consideradas satisfatórias, em linha com a norma vigente.

Estabilidade e compatibilidade do medicamento

O produto é acondicionado em blister de alumínio e alumínio (blísteres de alumínio de dois lados com PA/AL/PVC como camada de formação e alumínio com um verniz de termovedação como camada de fechamento).

Os dados do estudo de estabilidade acelerado e de longa duração forneceram suporte ao prazo de validade para o produto, de 24 meses sob refrigeração (entre 2 e 8 °C). Adicionalmente, dados de



estudos de estabilidade em uso suportam o prazo de validade (após a dispensação) para o medicamento Kiendra® 2 mg de até 3 meses em temperatura ambiente até 30°C.

Os dados do estudo de fotoestabilidade comprovam que o produto exposto é fotoestável.

3. Dados de segurança e eficácia

3.1. Mecanismo de ação

O BAF312 (siponimode) é um agonista potente e seletivo dos subtipos 1 e 5 do receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P), ou seja, S1P1 e S1P5, administrado por via oral. Ele pertence a um novo quimiotipo, derivado de um programa de química medicinal direcionado, com propriedades imunomoduladoras e neuroprotetoras, e demonstrou eficácia em vários modelos de encefalomielite autoimune experimental (EAE) de esclerose múltipla. Ele foi projetado propositalmente para não visar os subtipos S1P3 e S1P4 do receptor em doses farmacológicas, ao contrário do fingolimode (Gilenya, FTY720), que é o modulador de S1P prototípico (que atua em 4 dos 5 receptores de S1P [S1P1, S1P3, S1P4 e S1P5]), aprovado como agente oral para o tratamento de formas recidivantes de esclerose múltipla (EM).

O conceito científico que vincula receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P) à EM está agora bem estabelecido e se origina da descoberta e desenvolvimento do fingolimode. Comparativamente, o siponimode não é um fármaco precursor e, portanto, não requer uma etapa de fosforilação para eficácia *in vivo*, tem uma seletividade de receptor mais estreita sem efeitos mediados por S1P3 e S1P4 esperados e tem perfis de farmacocinética e distribuição substancialmente diferentes.

3.2. Estudos não clínicos

3.2.1 – Introdução

Os estudos farmacocinéticos consistiram em estudos detalhados em espécies não clínicas utilizadas em testes de toxicidade (camundongo, rato, coelho e macaco *Cynomolgus*), bem como em humanos, para definir a farmacocinética (PK) básica, a biodisponibilidade oral absoluta e o metabolismo do siponimode. Também foram realizados estudos de distribuição em órgãos e tecidos e de excreção em animais. Estudos de ADME foram realizados com o composto marcado pelo isótopo radioativo ¹⁴C.

3.2.3 Farmacologia

Farmacodinâmica primária

O potencial terapêutico do siponimode em doenças autoimunes como a EM é sugerido por estudos pré-clínicos em modelos de encefalomielite autoimune experimental (EAE) em roedores nos quais, em doses orais (VO) de 0,3 a 3 mg/kg/dia, ele atuou, de modo dependente da dose, revertendo déficits neurológicos estabelecidos e abortando o desenvolvimento de sintomas adicionais da doença durante todo o período de tratamento (Gergely et al 2012). Nesses modelos, o siponimode também mostra redução histológica comprovada da inflamação, desmielinização, bem como uma diminuição qualitativa da perda axonal na medula espinhal.



É importante destacar que as propriedades imunomoduladoras benéficas do siponimode em doses terapêuticas estão associadas a propriedades imunossupressoras gerais mínimas, uma vez que ele não compromete a ativação ou proliferação *in vitro* de células T ou B, a produção de citocinas ou de anticorpos, nem compromete substancialmente a capacidade de montar uma resposta imunológica a neoantígenos ou patógenos *in vivo* (Chun and Brinkmann 2011).

De modo geral, essas observações não clínicas corroboram as propriedades imunomoduladoras e neuroprotetoras do siponimode, necessárias para o tratamento da EMSP (esclerose múltipla secundária progressiva).

Farmacodinâmica secundária

O siponimode é um agonista altamente específico dos receptores S1P1 e S1P5, como indicam as propriedades de seletividade para o receptor S1P e uma ampla gama de testes de farmacologia secundária fora do alvo.

Além disso, verificou-se que os principais metabólitos do siponimode não têm atividades farmacológicas primárias ou secundárias relevantes.

O siponimode não apresenta citotoxicidade hematológica nem propriedades pró-apoptóticas em concentrações terapêuticas. Seu impacto na biologia vascular e na função de barreira endotelial depende da espécie e dos microambientes locais.

O siponimode e seus metabólitos M3, M16 e M17 não mostraram nenhuma afinidade clinicamente relevante fora do alvo em telas de interação do receptor *in vitro*. No entanto, doses orais de siponimode de 0,03-30 mg/kg promoveram permeação dependente da dose significativa do corante azul de Evans nos pulmões de camundongos, o que está de acordo com o papel do receptor S1P1 na manutenção da integridade vascular endotelial.

Farmacologia de segurança

Estudos de farmacologia de segurança *in vitro* e *in vivo* conformes às BPL (e conduzidos de acordo com as diretrizes S7 do ICH) e estudos investigativos complementares foram realizados para avaliar os efeitos potenciais do siponimode nos sistemas nervoso, cardiovascular e respiratório. Esses estudos foram orientados, particularmente, por observações feitas com fingolimode e que indicaram que a modulação de receptores S1P em células cardíacas pode levar a efeitos transitórios na frequência cardíaca e condução atrioventricular (AV), às vezes acompanhados por uma diminuição na pressão arterial, conforme observado em alguns pacientes após a primeira dose de fingolimode (Camm et al 2014; Yagi et al 2014; Comi et al 2017; Thomas et al 2017).

O siponimode não inibiu significativamente as correntes do canal hERG em células HEK293 em concentrações de até 25 μM (inibição máxima inferior a 10%) [estudos 0419050, 0616809] (~2.000.000 vezes maior do que a $C_{\text{máx}}$ livre prevista com doses múltiplas de 2 mg). Exames eletrofisiológicos sobre o potencial arritmogênico ou prolongamento do intervalo QT nas artérias coronárias e coração isolado de coelho não revelaram qualquer efeito eletrofisiológico específico até a concentração mais elevada testada (10 μM). Os efeitos diretos na atividade do marca-passo em corações isolados de coelho mostraram efeitos pouco importantes na duração do ciclo em 2/6 experimentos. O fluxo sanguíneo coronariano (por medição indireta da taxa de perfusão coronariana) não foi afetado até 10 μM .



Investigações farmacológicas de segurança conformes às BPL *in vivo* mostraram apenas leves efeitos transitórios nas funções respiratórias (aumento do volume corrente, diminuição da frequência respiratória) após dose única [estudo 0670301] e nenhum efeito neurofarmacológico adverso em ratos [estudo 0670302].

Interações medicamentosas farmacodinâmicas

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa farmacodinâmica em modelos pré-clínicos com o siponimode.

3.2.4 – Farmacocinética

Foram realizados estudos farmacocinéticos em camundongos, ratos e macacos *Cynomolgus*. A toxicocinética foi avaliada em camundongos, ratos, coelhos e macacos cinomolgos. Estudos de ADME foram realizados usando a substância medicamentosa marcada com isótopo radioativo ¹⁴C. Os estudos toxicológicos foram feitos com siponimode não marcado. Foram realizados estudos *in vitro* para caracterizar a ligação a proteínas plasmáticas, a distribuição sangue/plasma e o metabolismo do siponimode nas espécies de toxicidade e em humanos. Os resultados obtidos em animais de laboratório são comparados aos dados correspondentes em humanos. Essa comparação corrobora a seleção das espécies usadas em estudos de toxicidade e a extrapolação de dados de segurança para humanos.

Absorção

Após administração oral com siponimode radiomarcado, o T_{máx} para radioatividade total foi entre 6–8 horas em todas as espécies investigadas. A absorção em ratos machos foi estimada como 57,5% a 71,2% com base na AUC plasmática de componentes radiomarcados totais. Em humanos, a absorção foi estimada como sendo superior a 70%, a partir da soma da radioatividade recuperada na urina e nos metabólitos radiomarcados nas fezes [estudo A2104].

Após a administração oral do siponimode e em todas as espécies testadas, o T_{máx} do siponimode inalterado foi consistente e variou de 2 a 8 horas em camundongos, ratos, macacos. Os dados estão de acordo com os dados humanos informando um T_{máx} entre 3 e 8 horas com um valor mediano de 4 horas.

Com base na administração i.v. e oral do siponimode, a biodisponibilidade oral em ratos machos variou entre 48,7% e 52,1% e atingiu, no máximo, 83% em macacos, não informando nenhum efeito importante de primeira passagem. Esses dados estão de acordo com os dados humanos informando uma biodisponibilidade de 84%.

Após uma dose única intravenosa (i.v.) de 1 mg/kg, a depuração plasmática sistêmica do siponimode foi baixa em ratos e macacos. Em ratos, foi observada uma diferença entre os sexos na farmacocinética. A depuração plasmática foi mais rápida em ratos machos (0,4–0,5 L/(h·kg)) em comparação a ratos fêmeas (0,074 L/(h·kg)), o que poderia ser explicado por uma expressão dependente do sexo de enzimas CYP em ratos (Martignoni et al 2006). Não foi observada diferença entre os sexos na exposição em camundongos, macacos ou humanos.

Em ratos machos, macacos e humanos, a diminuição nas concentrações plasmáticas de siponimode pareceu ser biexponencial. Em macacos e em humanos, a meia-vida de eliminação relevante T_{1/2, α} foi de 16–19 horas e 27 horas, respectivamente. Em ratos machos, a meia-vida



eficaz $T_{1/2}$, β , foi de aproximadamente 5–6 horas. A diminuição nas concentrações plasmáticas de siponimode pareceu ser monoexponencial em ratos fêmeas e camundongos. O $T_{1/2}$ foi de 29 horas após a administração i.v. em ratos fêmeas e 27 horas em camundongos após a administração oral.

Após injeção intravenosa, a depuração plasmática do siponimode e a depuração sanguínea calculada derivada foram baixas em comparação com o fluxo sanguíneo hepático em ratos (9% a 13% em ratos machos e 2% em ratos fêmeas), macacos *Cynomolgus* (4%) e humanos (5%). O volume de distribuição foi médio (1,77 a 2,98 L/kg) entre as espécies e aproximadamente 3–4 vezes maior do que a água corporal total.

Após doses orais múltiplas a camundongos machos, especificamente 14 doses uma vez ao dia de 25 mg/kg, pouco ou nenhum acúmulo (aproximadamente 1,3 vez) foi observado para BAF312 (com base na AUC_{0-24h}). O estado de equilíbrio foi atingido no dia 5 ou antes. A $T_{1/2}$ observada de 27 horas após uma dose oral única e o acúmulo baixo após 14 doses uma vez ao dia podem indicar uma farmacocinética dependente do tempo.

Distribuição

A ligação a proteínas plasmáticas do siponimode *in vitro* foi muito alta em todas as espécies (> 99%) e não mostrou dependência da concentração. As proporções de concentração sangue-plasma do siponimode foram de 0,74 em cães, 1,01 em macacos, 1,06 em camundongos, 1,11 em coelhos e 1,21 em ratos (para comparação: 0,77 em humanos). Essas proporções sugerem que o siponimode é distribuído aproximadamente de forma igual no sangue e no plasma em todas as espécies.

O siponimode *in vivo* foi altamente distribuído nos tecidos de camundongos, ratos e macacos. Foi observada uma penetração cerebral significativa em todas as espécies. No rato, o siponimode radiomarcado e/ou seus metabólitos se distribuíram extensivamente nos tecidos, incluindo cérebro, e foram eliminados mais lentamente da maioria dos tecidos do que do sangue. As concentrações mais altas de radioatividade em ratos albinos foram encontradas no córtex adrenal, na mielina (representada pelos nervos, substância branca cerebelar e medula espinhal branca) e testículos. Após doses orais múltiplas a ratos, o siponimode e/ou seus metabólitos acumularam-se no cérebro e na medula espinhal em 2 a 5 vezes em comparação à administração de dose única. Foi observado um padrão de distribuição específico no cérebro e na medula espinhal com uma distribuição maior na substância branca em comparação à substância cinzenta.

Metabolismo

O metabolismo *in vivo* do siponimode foi investigado em camundongos, ratos, macacos e humanos. Em todas as espécies, verificou-se que a hidroxilação é a principal via metabólica com subsequente glicuronidação ou sulfatação de metabólitos hidroxilados. Dois metabólitos principais (M17 e M3) foram observados no plasma humano, mas representaram uma fração desprezível da atividade farmacológica total.

Um metabólito de éster de colesterol M17 foi formado em camundongos, ratos e humanos e foi o principal metabólito circulante em humanos. Após a administração de doses únicas e múltiplas, a exposição plasmática ao metabólito foi elevada em comparação com BAF312 em camundongos (2,45) e humanos (0,974), mas foi muito menor em ratos (0,0207). A exposição sistêmica adequada ao M17 foi obtida nas espécies toxicológicas de camundongos e ratos.



O metabólito M3 (LNL925), o segundo metabólito mais abundante na circulação sistêmica de humanos, foi formado por hidroxilação e subsequente glicuronidação do grupo hidroxila. Esse metabólito mostrou exposição sistêmica adequada em espécies toxicológicas de macacos.

A formação de produtos de clivagem do éter de oxima foi uma via metabólica significativa em ratos e macacos, mas foi de importância menor em humanos e camundongos.

Excreção

Em camundongos, ratos, macacos e humanos, a via predominante de excreção foi fecal. Após a administração oral do siponimode radiomarcado, 74,9 a 98,2% da radioatividade foram encontrados nas fezes e 1,4 a 7,0% na urina. A excreção foi lenta em camundongos, macacos e humanos, de acordo com a meia-vida de eliminação plasmática moderada a longa.

O siponimode foi eliminado principalmente pelo metabolismo e subsequente excreção biliar/fecal em todas as quatro espécies. Após a administração oral, o siponimode inalterado não foi detectado na urina nem detectado em quantidades vestigiais. Nas fezes, o siponimode representou entre 9,2% e 21,5% da dose oral. Em ratos machos com duto biliar canulado que receberam doses i.v. com ¹⁴C-siponimode, a maior parte da radioatividade administrada foi coletada na bile e apenas uma parte menor na urina ou nas fezes. Na bile, apenas 8,2% da dose foi recuperada como siponimode inalterado, informando que a excreção biliar dos metabólitos é a principal via de eliminação em ratos. A secreção intestinal do siponimode (2,7% da dose) foi encontrada em ratos com duto biliar canulado. A recuperação da radioatividade em estudos de equilíbrio de massa foi próxima a completa ou completa (90%-100%) em ratos, macacos e humanos. No entanto, em camundongos, foram recuperadas frações elevadas de radioatividade nas carcaças (16,1%) no final do experimento, de acordo com a meia-vida de eliminação aparente longa. A radioatividade excretada no último intervalo de tempo (96–168 h) ainda foi significativa (6%), informando que a excreção da radioatividade relacionada ao medicamento ainda estava em andamento após o final do experimento. A maior parte da radioatividade presente na carcaça em 168 horas pós-dose pode estar relacionada ao metabólito M17 do éster de colesterol.

O siponimode e seus metabólitos são secretados no leite de ratas lactantes. A radioatividade no leite representou principalmente o medicamento precursor. O siponimode alcançou concentrações significativamente mais baixas no leite (aproximadamente 2 vezes), quando comparado com o plasma materno.

Interações medicamentosas farmacocinéticas in vitro e outros Estudos Farmacocinéticos

Segundo a requerente, as avaliações *in vitro* do siponimode e seus principais metabólitos M3 e M17 não mostraram qualquer potencial de interação medicamentosa clinicamente relevante na dose terapêutica de 2 mg 1x/dia para todas as enzimas CYP e transportadores investigados.

3.2.5 – Toxicologia

O siponimode foi avaliado em um programa de toxicologia que consiste em estudos de toxicidade de dose única e doses repetidas, bem como estudos de genotoxicidade, carcinogenicidade, toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, tolerância local, potencial fotorreativo, imunotoxicidade, potencial de dependência e abuso e impurezas, de acordo com a diretriz M3 do Conselho Internacional para Harmonização (ICH).



Toxicidade de dose única

Não houve mortalidade em camundongos com administração intravenosa única de siponimode na dose de 50, 100, 150 ou 200 mg/kg. Não foram observados sinais clínicos em nenhum animal que recebeu o veículo ou o composto de teste. Nas condições desse estudo, um nível sem efeito foi identificado com 200 mg/kg.

Não houve mortalidade em ratos com administração oral única (gavagem) de siponimode na dose de 250, 500, 1000 mg/kg. Os únicos sinais clínicos observados nos animais que receberam o composto de teste na dose de 2000 mg/kg foram piloereção, higienização insatisfatória, redução do tônus corporal e/ou marcha e estatura anormais em fêmeas nos Dias 8 a 11. Foram observadas diferenças biologicamente significativas no peso corporal durante a evolução do estudo. Nas condições desse estudo, um nível sem efeito foi identificado com 1000 mg/kg.

A administração de siponimode por via oral a macacos *Cynomolgus* machos (de origem asiática) em doses únicas crescentes de 10, 30 e 60 mg/kg não resultou em mortalidade ou sinais clínicos relacionados ao composto ou alterações de peso corporal ou do consumo de alimentos.

De acordo com o Resumo descritivo de toxicologia, a administração de siponimode a macacos resultou no desenvolvimento de linfopenia severa, uma alteração esperada com essa classe de composto. Também foi observado um prolongamento leve do tempo de tromboplastina parcial ativada [TTPa]. Foram observadas inclusões citoplasmáticas em hepatócitos de um animal. A relação dessa lesão com o tratamento com siponimode não é conclusiva.

Toxicidade de doses repetidas

Nos estudos de toxicidade de doses repetidas, achados relacionados ao siponimode foram identificados por testes laboratoriais clínicos ou Histopatologia no sistema linfóide (camundongo, rato, macaco), pulmões (camundongo, rato), rins (camundongo, rato macho), fígado (camundongo, rato), glândula tireoide (rato), glândulas lacrimais (camundongo), útero/vagina (rato), glândulas suprarrenais (rato), trato gastrointestinal (macaco), músculo esquelético (macaco) e pele (macaco). Os achados foram dependentes da dose e a reversibilidade (avaliada em ratos e macacos) foi completa ou parcial após um período de recuperação de ≥ 4 semanas de duração.

Uma série de alterações hematológicas, imunológicas, de bioquímica clínica e patológica anatômica ocorreram em todos os grupos de dose de siponimode que são indicativos do efeito imunomodulador desejado, mas não imediatamente distinguidos como adversos ou não. Portanto, um NOEL não foi atingido nesse estudo.

O NOAEL é considerado 10 mg/kg/dia, com base em um aumento da incidência ou severidade de necrose muscular relacionada ao siponimode na dose de 30 e 100 mg/kg/dia. Algumas alterações dérmicas ambigualmente relacionadas ao tratamento com siponimode também ocorreram apenas nas doses de 30 ou 100 mg/kg/dia.

Genotoxicidade

Estudos para avaliar o potencial genotóxico do siponimode foram realizados de acordo com as orientações S2(R1) do ICH sobre testes de genotoxicidade. Supõe-se que a fração S9 hepática de ratos machos usada nos testes *in vitro* produza os metabólitos M3, M4, M5, M6 e M7, uma vez que estes foram identificados em hepatócitos de ratos. Portanto, esses metabólitos foram avaliados por ensaios de genotoxicidade *in vitro* com S9.



A atividade mutagênica do siponimode foi avaliada em um teste de mutagenicidade usando as cepas de *Salmonella typhimurium* TA1535, TA97a, TA98, TA100 e TA102. O siponimode não mostrou prova de potencial mutagênico sob as condições experimentais usadas e aplicando os critérios padrão de mutagenicidade.

Em um teste de micronúcleo em células TK6, o siponimode não induziu aumento no número de células contendo micronúcleos após tratamento de 3 horas com S9, nem após tratamento de 20 horas na ausência de ativação metabólica.

O potencial clastogênico in vitro em um do siponimode foi avaliado em um teste de aberração cromossômica com linfócitos de sangue periférico humano cultivados. O siponimode produziu uma diminuição dependente da concentração no índice mitótico. Na ausência, bem como na presença de ativação metabólica, as frequências de aberração de culturas tratadas com siponimode estavam dentro da faixa de controle histórico negativo. Não foi observado aumento nas frequências de células poliploides na ausência e na presença de S9. O siponimode não mostrou potencial clastogênico sob as condições de teste utilizadas.

O siponimode não induziu micronúcleos nos eritrócitos policromáticos da medula óssea em camundongos machos tratados com, no máximo, 500 mg/kg/dia (uma estimativa da dose máxima tolerada para esse estudo) sob as condições experimentais empregadas.

O potencial mutagênico de siponimode foi avaliado testando seu potencial de induzir micronúcleos em eritrócitos policromáticos (PCE) na medula óssea de ratos HanRcc:WIST(SPF). O siponimode não induziu micronúcleos em células da medula óssea de ratos até, no máximo, a dose máxima tolerada (1250 mg/kg). Isso indica que o siponimode não tem potencial clastogênico e/ou aneugênico in vivo sob as condições de teste usadas.

Carcinogenicidade

Estudos de carcinogenicidade de 104 semanas foram conduzidos em camundongos em doses de 0, 2, 8 e 25 mg/kg/dia, e em ratos em doses de 0, 10, 30 e 90 mg/kg/dia para machos e de 0, 3, 10 e 30 mg/kg/dia para fêmeas.

A administração diária de siponimode por gavagem oral a camundongos CD1 em doses de 2, 8 ou 25 mg/kg/dia por, no máximo, 104 semanas resultou em diminuição das taxas de sobrevivência e aumento das incidências de alterações neoplásicas no sistema vascular e tecidos linfóides em todas as doses.

As causas neoplásicas de morte relacionadas ao siponimode foram hemangiossarcoma em machos e fêmeas e linfoma em fêmeas em todas as doses. Os principais achados não neoplásicos relacionados ao siponimode estavam presentes nos pulmões, tecido subcutâneo e estômago em machos e/ou fêmeas em doses ≥ 2 mg/kg/dia. As causas não neoplásicas de morte relacionadas ao siponimode foram atribuídas a lesões pulmonares (principalmente aumento de macrófagos alveolares e material eosinofílico alveolar) em machos e fêmeas em doses ≥ 2 mg/kg/dia.

As alterações microscópicas relacionadas ao siponimode no útero de fêmeas em todos os níveis de dose incluíram dilatação, hipertrofia/hiperplasia vascular, inflamação, ulceração, hemorragia e hiperplasia endometrial. Os achados macroscópicos uterinos correlacionados a essas alterações microscópicas incluíram dilatação com ou sem acúmulo de material no lúmen, foco escuro/constatado e nódulo. A infiltração de células mononucleares foi observada no íleo de



machos que receberam 10 e 30 mg/kg/dia e em fêmeas em todos os níveis de dose. Nos olhos, foi observada inflamação corneana crônica em machos e fêmeas em todos os níveis de dose.

Com base na taxa de sobrevivência, a dose máxima tolerada (DMT) foi considerada como sendo as doses mais altas testadas durante o estudo que correspondem a 90 mg/kg/dia para machos e 30 mg/kg/dia para fêmeas.

Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento

Em ratos Wistar Hannover, não se observaram efeitos relevantes no acasalamento masculino e nos parâmetros espermáticos em machos tratados até a dose mais alta testada (200 mg/kg/dia), nem em fêmeas não tratadas durante o acasalamento e até o 6º dia de gestação [estudo 0970446]. Com base na diminuição dos parâmetros de peso corporal e no consumo de alimentos em machos que receberam doses de 200 mg/kg/dia, o NOAEL (para toxicidade geral) em machos foi considerado 20 mg/kg/dia. No entanto, um discreto aumento na porcentagem de perda pré-implantação e diminuição no número médio de locais de implantação e, posteriormente, diminuição do número médio de fetos viáveis observados na dose de 200 mg/kg/dia, embora a maioria provavelmente não esteja relacionada ao siponimode, não puderam ser definitivamente descartados. Como resultado, o NOEL para fertilidade masculina também foi considerado 20 mg/kg/dia.

A administração de siponimode a ratos fêmeas Wistar Hannover Crl:WI (Han) por gavagem oral uma vez ao dia antes da coabitação, durante o acasalamento e a implantação em doses de 0,1, 0,3 e 1,0 mg/kg/dia, resultou em uma redução no consumo de alimentos em doses $\geq 0,3$ mg/kg/dia. Não houve efeitos sobre a fertilidade feminina ou o desenvolvimento embrionário inicial. Com base nesses resultados, o NOEL para toxicidade feminina foi de 0,1 mg/kg/dia. O NOEL para fertilidade feminina e desenvolvimento embrionário inicial foi de 1,0 mg/kg/dia [estudo 1070054].

O siponimode administrado a coelhas prenhes em doses de 0,1, 1 e 5 mg/kg/dia produziu abortos com 5 mg/kg/dia, aumento das mortes embriofetais com doses ≥ 1 mg/kg/dia, diminuição do número de fetos viáveis e aumento das variantes viscerais fetais com 5 mg/kg/dia e aumentos nas variantes esqueléticas fetais com doses ≥ 1 mg/kg/dia. Nas condições desse estudo, o NOAEL materno foi de 1 mg/kg/dia e o NOAEL embriofetal foi de 0,1 mg/kg/dia [estudo 0770652]. Segundo a requerente, não foram realizados estudos não clínicos de segurança em animais jovens.

Tolerabilidade local e outros estudos de toxicidade

O siponimode foi testado quanto à irritação cutânea e ocular após administração tópica a coelhos e quanto ao potencial de induzir reações de hipersensibilidade cutânea no ensaio de linfonodo local da orelha do camundongo (LLNA) [Estudos 0970033, 0970034, 0970036].

O siponimode demonstrou um fraco potencial de irritação cutânea em camundongos, mas sem efeitos sensibilizantes, no LLNA (ensaio do linfonodo local) murino em concentrações $> 5\%$, mas não na pele de coelho (estudo 0970033).

Após a administração ocular em coelhos (estudo 0970034), houve irritação leve e transitória das conjuntivas; no entanto, não se observou corrosão nem opacificação da córnea. O siponimode não é, portanto, considerado sensibilizador da pele nem irritante.



A administração única de siponimode na concentração de 0,005 mg/mL a coelhos machos via infusão intravenosa (por pelo menos 3 horas, 1,0 mL/kg/h), infusão intra-arterial (15 minutos, 1,0 mL/kg/h) e injeção perivenosa (bolus, 0,1 mL/injeção) não causou efeitos locais relacionados ao item em teste com base nos sinais clínicos durante um período de observação pós-dose de 5 dias e exame histopatológico dos locais de infusão/injeção. Portanto, o siponimode foi desprovido de um potencial irritante local após uma única administração intravenosa, intra-arterial ou perivenosa a coelhos [estudo 1270404].

Fototoxicidade

A requerente informou que o siponimode não mostra absorção significativa de luz entre 290 e 700 nm e não tem potencial fototóxico [estudo 1770654].

Imunotoxicidade

Em um estudo de imunotoxicidade oral de 4 semanas com um período de recuperação de 8 semanas em ratos [estudo 0770500], as alterações hematológicas induzidas pelo tratamento com siponimode foram reversíveis até doses de 50 mg/kg/dia. Foram observadas alterações não dependentes da dose na hematologia, imunofenotipagem de linfócitos e resposta de anticorpos dependentes de células T. A hematologia mostrou diminuição nas contagens de leucócitos, incluindo linfócitos. A imunofenotipagem indicou diminuição nas contagens de células B periféricas e esplênicas (CD45RA⁺) e de subconjuntos de células T (CD3⁺, células T auxiliares, células T citotóxicas) e aumento nas contagens de células T tímicas (CD3⁺CD4⁺CD8a^{+/-}). Essas alterações foram associadas a alterações no peso dos órgãos e achados morfológicos (baço e linfonodos: depleção linfoide, principalmente em áreas de células T; timo: aumento da medula).

A requerente conclui que em conjunto, essas observações corroboram a noção de que o siponimode é um imunomodulador e não um agente imunossupressor amplo porque: 1) Mantém os componentes imunes celular e humoral; 2) Afeta de forma reversível a localização de alguns (mas não todos) subconjuntos de linfócitos sem inibir a proliferação, diferenciação e citotoxicidade; 3) Mantém a vigilância imunológica por meio de células T de memória efetoras relativamente não afetadas. Isso está de acordo com os relatos sobre o fingolimode (Chun and Brinkmann 2011).

Dependência

Foram realizados estudos comportamentais não clínicos para avaliar o potencial de abuso e dependência de siponimode em ratos fêmeas e machos, seguindo a diretriz da FDA para a indústria sobre avaliação do potencial de abuso de drogas (FDA 2017).

Em um estudo de autoadministração i.v., o objetivo foi determinar se o siponimode teve efeitos de reforço. Isso foi avaliado por meio de ratos de treinamento para autoadministrar cocaína e, em seguida, substituindo a cocaína pelo composto de teste. Cada animal atuava como seu próprio controle [estudo 1270590]. Nenhum efeito de reforço foi identificado até a dose mais alta testada (0,4 mg/kg/injeção; a exposição foi medida imediatamente após a administração). A requerente concluiu que, de modo geral, não houve efeitos indicativos de potencial de abuso ou dependência.

Impurezas

Conforme descrito no documento CTD 2.6.6 (Resumo descritivo de toxicologia), o potencial mutagênico de intermediários de síntese de siponimode, impurezas ou produtos de degradação



potenciais foi avaliado *in silico*. Exceto pelas impurezas genotóxicas conhecidas com base em dados disponíveis na literatura, as impurezas com alerta estrutural de mutagenicidade foram testadas por um teste de mutagenicidade bacteriana (Ames). Além disso, um estudo de toxicidade *in vivo* em ratos foi realizado com impurezas 010-10, 026-09, 027-09. Segundo a requerente, todas as impurezas foram qualificadas de acordo com os guias Q3A e Q3B da ICH e são controladas conforme detalhado na documentação CMC.

3.2.6 - Discussões e conclusões sobre os Estudos não clínicos

O programa de desenvolvimento não clínico para o siponimode incluiu estudos de farmacologia secundária e de segurança; toxicologia de dose única e doses repetidas; estudos para avaliar a genotoxicidade, carcinogenicidade, toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento; tolerância local; potencial fotorreativo; imunotoxicidade; potencial de dependência e abuso; e uma avaliação para qualificar impurezas.

O siponimode é um agonista específico dos receptores de esfingosina-1-fosfato S1P1 e S1P5. A ligação do siponimode ao receptor resulta na internalização e degradação de receptores S1P1. Os linfócitos se tornam não responsivos ao gradiente de S1P que permite sua saída dos órgãos linfoides secundários, evitando a recirculação dos linfócitos para outros locais. Em modelos animais de encefalomielite autoimune experimental utilizando ratos e camundongos, a administração de siponimode resultou na redução dos escores clínicos da encefalomielite autoimune experimental.

O siponimode não foi genotóxico *in vitro* e *in vivo*. Não foram observados efeitos na fertilidade de fêmeas ou no desenvolvimento embrionário inicial em ratos.

O siponimode foi embriotóxico e fetotóxico em ratos e coelhos e teratogênico em ratos em níveis de dose que não produziram toxicidade materna. Abortos foram identificados em coelhas com doses mais elevadas.

O siponimode não exerceu qualquer potencial fototóxico e de dependência.

Após avaliação dos dados não clínicos sobre a farmacologia, farmacocinética, toxicologia, carcinogenicidade, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento do siponimode (incluindo a avaliação de outras autoridades regulatórias como FDA e EMA), consideramos que os dados não clínicos apresentados foram suficientes para dar suporte ao pleito.

3.3. Estudos clínicos

3.3.1 – Análise Biofarmacêutica

De acordo com o módulo 2.7.1 (Resumo de estudos biofarmacêuticos e métodos analíticos associados) apresentado para a presente petição, várias formulações foram usadas no programa clínico do siponimode. O primeiro estudo em humanos [Estudo A2101] e o estudo de doses múltiplas crescentes [Estudo A2105] usaram a chamada Formulação para uso clínico (CSF). As CSFs eram cápsulas gelatinosas duras e tinham 3 dosagens: 2,5 mg, 25 mg e 100 mg. A cápsula de 100 mg foi desenvolvida, mas não foi usada na clínica. A formulação CSF continha o insumo farmacêutico ativo e os excipientes farmacopeicos padrão a seguir: lactose monoidratada, crospovidona, povidona, polissorbato 20, sílica coloidal anidra/dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio.

Uma formulação em comprimido de liberação imediata, conhecida como formulação comercial (MF), foi introduzida em estudos clínicos subsequentes, incluindo o estudo de fase 2 em pacientes



com EMRR [Estudo A2201]. Havia comprimidos de MF nas doses de 0,1 mg, 0,25 mg, 1 mg, 4 mg e 5 mg. O núcleo do comprimido de MF continha o insumo farmacêutico ativo e os excipientes farmacopeicos padrão a seguir: lactose monoidratada, celulose microcristalina/celulose microcristalina, crospovidona, estearato de magnésio e sílica coloidal anidra/dióxido de silício coloidal. O revestimento do comprimido continha excipientes farmacopeicos padrão: álcool polivinílico parcialmente hidrolisado, óxido de titânio, talco, lecitina (soja) e xantana.

Uma nova formulação em comprimidos de liberação imediata foi posteriormente introduzida no programa clínico e usada no estudo clínico de fase III. Essa formulação foi denominada formulação FMI. Havia comprimidos de FMI nas doses de 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg e 4 mg. A composição de FMI e a composição de MF foram qualitativamente as mesmas, com exceção do lubrificante: estearato de magnésio na formulação de MF versus beenato de glicerila na formulação de FMI.

A requerente informou que a bioequivalência entre o comprimido de FMI usado no estudo de fase III em pacientes com EMSP e o comprimido de MF usado no ensaio de fase II foi investigada após a administração de dose única de 0,25 mg e 4 mg em participantes saudáveis. A bioequivalência entre MF e FMI foi demonstrada para $C_{máx}$, AUC_{last} e AUC_{inf} tanto para as doses de 0,25 mg como para 4 mg.

A requerente concluiu que a ingestão de alimentos não teve influência na exposição sistêmica às formulações de siponimode em comprimidos de liberação imediata [FMI] e cápsulas gelatinosas duras para uso clínico [CSF] [Estudo A2101] e [Estudo A2111]; portanto, o siponimode pode ser tomado independentemente das refeições. O discreto aumento no $T_{máx}$ após um café da manhã com alto teor de gordura em comparação ao jejum (6 a 7 horas versus 4 horas para o comprimido de liberação imediata [FMI] não foi considerado clinicamente relevante.

Os comprimidos comerciais propostos de siponimode têm 2 dosagens, 0,25 mg e 2 mg. Elas diferem da formulação FMI somente na aplicação de componentes corantes de óxido de ferro no revestimento para distinguir as dosagens. O processo de fabricação também continuou com os mesmos processos padrão de mistura a seco e compactação de comprimidos.

3.3.1.1 - Farmacocinética

Absorção

In vitro, o siponimode foi classificado como um composto altamente permeável. Os dados de captação intestinal do siponimode, e características de permeabilidade da membrana sugerem que a permeabilidade da membrana luminal ocorre mais provavelmente por um processo de permeação passiva sem um envolvimento dos transportadores de efluxo do fármaco.

O $T_{máx}$ mediano variou entre 2 e 6 horas após administrações orais únicas de várias formas farmacêuticas orais sólidas, incluindo a formulação para uso clínico (CSF) em cápsula, comprimido de formulação comercial (MF) e comprimido de formulação idêntica à comercial (FMI) ([Estudos A2101 e A2111]). De forma similar, o $T_{máx,ss}$ mediano após doses múltiplas variou entre 3 e 4 horas ([Estudos A2105 e A2125]). Em participantes individuais, o $T_{máx}$ mediano variou de 1,5 a 24 horas (Estudo A2101).

A biodisponibilidade absoluta do siponimode (comprimido FMI) como uma dose única de 0,25 mg administrada por via oral foi de 84% em comparação com uma dose única i.v. de 0,25 mg de siponimode: a média geométrica de $AUC_{último}$ e AUC_{inf} foi de 63,6 e 67,4 $h \cdot ng/mL$, respectivamente, após a administração por via oral, em comparação com 76,0 e 80,1 $h \cdot ng/mL$,



respectivamente, após a administração por via i.v. As proporções das médias geométricas revelaram que a $C_{máx}$ do siponimode oral foi de aproximadamente 52% do siponimode i.v.: $C_{máx}$ oral de 1,71 ng/mL, em comparação com a $C_{máx}$ i.v. de 3,22 ng/mL. O $T_{máx}$ mediano do siponimode oral foi observado 8 horas após a administração da dose, enquanto o $T_{máx}$ mediano do siponimode i.v. foi observado no final da infusão de 3 horas. Resultados de $T_{1/2}$ terminal aparente similares foram observados para administração por via oral (26,7 horas) e por via i.v. (27,4 horas).

Distribuição

De modo geral, o siponimode foi moderadamente distribuído dentro do corpo humano após a administração oral (volume de distribuição aparente $[V_z/F]$ de 143 L após uma dose única de 0,25 mg [estudo A2126]). O siponimode e seus metabólitos ficaram principalmente confinados dentro do compartimento plasmático (proporção de AUC média de radioatividade no sangue/plasma de aproximadamente 0,67). O siponimode e/ou seus metabólitos não mostraram nenhuma afinidade especial com os eritrócitos.

Não foram observadas diferenças evidentes na ligação de $[^{14}C]$ siponimode a proteínas plasmáticas entre participantes saudáveis e participantes com comprometimento renal ou hepático. Nas avaliações em participantes com comprometimento hepático e renal, o $[^{14}C]$ siponimode estava altamente ligado às proteínas plasmáticas em todos os participantes (> 99,9%). Em humanos, as lipoproteínas plasmáticas contribuíram fortemente para a ligação geral. O $[^{14}C]$ siponimode foi altamente ligado ($\geq 99,8\%$) a lipoproteínas plasmáticas humanas (lipoproteína de alta densidade [HDL], lipoproteína de baixa densidade [LDL] e lipoproteína de muito baixa densidade [VLDL]), albumina sérica humana e glicoproteína ácida $\alpha 1$ (AGP). A contribuição de lipoproteínas para a ligação total no plasma humano foi maior em comparação com a contribuição de albumina e AGP.

Metabolismo

In vitro, foi estimado que a CYP2C9 e CYP3A4 contribuem para 79,3% e 18,5%, respectivamente, do metabolismo oxidativo do siponimode. Em humanos, não foram identificados metabólitos ativos ou tóxicos de siponimode.

De acordo com o Resumo de Farmacologia, a enzima polimórfica CYP2C9 é a principal enzima metabolizadora do siponimode. A exposição ao siponimode é dependente do genótipo CYP2C9. Mais de 50 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) foram descritos nas regiões reguladoras e de codificação do gene CYP2C9, mas apenas 2 SNPs de codificação, ou seja, CYP2C9*2 e CYP2C9*3, são considerados como resultando em uma redução clinicamente relevante na atividade enzimática. Esses 2 SNPs resultam em 6 grupos diferentes de genótipo CYP2C9 que conferem 3 fenótipos funcionalmente diferentes, ou seja, metabolizadores extensivos (*1*1), intermediários (*1*2, *1*3 e *2*2) e fracos (*2*3 e *3*3).

A PK do siponimode foi avaliada em metabolizadores extensivos e fracos de CYP2C9 (genótipo CYP2C9*1*1 e genótipos CYP2C9*2*3 ou *3*3, respectivamente) no Estudo A2128 após uma dose única de 0,25 mg de siponimode na parte 1 e doses de 0,25 mg (dias 1 e 2) e 0,5 mg (dia 3) na parte 2 (Tabela 5-1). De modo geral, na parte 1, a AUC_{inf} e AUC_{último} do siponimode foram maiores em metabolizadores fracos do que em metabolizadores extensivos. Foi observado um

GERÊNCIA-GERAL DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS – GGMed/ANVISA
Parecer Público de Avaliação do Medicamento APROVADO



pequeno aumento da $C_{m\acute{a}x}$ em metabolizadores fracos. Na parte 2, os participantes com genótipos CYP2C9*2*3 e *3*3 foram expostos de forma comparativa ao siponimode. Para os metabólitos M3 e M5, na parte 1, a $C_{m\acute{a}x}$ e a AUC foram acentuadamente menores e o $T_{m\acute{a}x}$ atrasou em metabolizadores fracos; a $T_{1/2}$ terminal aparente também foi prolongada. Na parte 2, a $C_{m\acute{a}x}$ e a AUC_{0-24h} do M3 e M5 foram mais baixas em participantes com CYP2C9*3*3 do que com CYP2C9*2*3, enquanto o $T_{m\acute{a}x}$ mediano foi similar.

Eliminação

Em geral, o siponimode é metabolizado principalmente por meio da formação de M5, M6 e M7 por hidroxilação e subsequente glicuronidação ou sulfatação, com excreção fecal/biliar como a principal via de eliminação. A depuração aparente do siponimode foi baixa (valor típico de CL/F: 3,11 a 3,15 L/h). A $T_{1/2}$ efetiva variou de 22 a 36 horas.

Para M3, M5, M6 e M7, a $T_{1/2}$ terminal aparente variou entre 29,3 e 35,2 horas, em comparação com 150 a 155 horas para M17. A excreção fecal/biliar foi a principal via de eliminação (média: no máximo, 86,7% da dose radioativa [estudo A2104]). O fármaco inalterado representou 9,2% da dose radioativa nas fezes. M5 e M4 foram os principais metabólitos nas fezes e M3 foi o principal metabólito na urina.

Proporcionalidade de dose e tempo-dependência

A análise de proporcionalidade da dose foi realizada para parâmetros PK de $C_{m\acute{a}x}$ e AUC de siponimode nos estudos A2101, estudos A1101 e A2105. Em todos os 3 estudos, a $C_{m\acute{a}x}$ do siponimode, a AUC_{0-24h} e AUC_{inf} aumentaram de forma aparentemente proporcional à dose na variação de dose investigada.

De modo geral, o siponimode exibe PK dependente do tempo: a PK do siponimode após administração de doses múltiplas é consistente com aquela após administração de dose única.

Fatores intrínsecos

Não houve prova de que o sexo e a idade influenciam a PK do siponimode. Além disso, estudos de comprometimento hepático e renal corroboram uma diferença mínima na PK do siponimode entre participantes idosos e mais jovens.

O peso corporal foi identificado como um preditor significativo da PK do siponimode. No entanto, embora o peso corporal influencie a CL/F e V_c/F do siponimode, nenhum ajuste de dose com base no peso corporal é justificado considerando o efeito limitado sobre a exposição ao siponimode.

Fatores extrínsecos

A ingestão de alimentos não teve influência na exposição sistêmica às formulações de siponimode em comprimidos FMI e cápsulas CSF [Estudo A2101] e [Estudo A2111]; portanto, o siponimode pode ser tomado independentemente das refeições. O discreto aumento no $T_{m\acute{a}x}$ após um café da manhã com alto teor de gordura em comparação ao jejum (6 a 7 horas versus 4 horas para o comprimido FMI) não foi considerado clinicamente relevante.

Interações medicamentosas



As potenciais interações medicamentosas foram avaliadas *in silico*, utilizando o software SimCYP. O modelo PBPK foi estabelecido usando uma abordagem mista combinando dados *in vitro* e parâmetros PK derivados de estudos clínicos. Foram avaliados os efeitos do itraconazol, fluconazol, fluvoxamina, rifampicina e efavirenz sobre a exposição sistêmica do siponimode.

In vivo, a administração concomitante de fluconazol com siponimode em participantes com CYP2C9*1*1 dobrou a AUC do siponimode. Já a administração de itraconazol diminuiu as AUCs do siponimode em 10% e 25% em indivíduos com os genótipos CYP2C9*1*2 e *1*3, respectivamente. A administração concomitante de rifampicina com siponimode em participantes com CYP2C9*1*1 diminuiu a $C_{máx}$ e a AUC do siponimode em 45% e 57%. A coadministração do siponimode com um contraceptivo oral monofásico comum não causou alterações relevantes à exposição de etinilestradiol ou parâmetros farmacodinâmicos.

Populações especiais

Pacientes com esclerose múltipla

A PK do siponimode em pacientes com EMSP é comparável à de participantes saudáveis e pacientes com EMRR, e é independente do tipo de população. As concentrações PK finais normalizadas por dose em estado de equilíbrio entre participantes saudáveis (Estudos A2105 e A2118) e pacientes com EM (Estudos A2201 e A2304) sugerem que a PK do siponimode é comparável entre as populações, enquanto uma maior variabilidade interparticipantes é observada em pacientes com EM comparação com voluntários saudáveis.

Pacientes com polimiosite e dermatomiosite

A exposição ao fármaco em pacientes com polimiosite/dermatomiosite foi aproximadamente 2 vezes maior do que o esperado em estudos com participantes saudáveis no mesmo nível de dose de 10 mg no Estudo A2105. Segundo a requerente, essa observação deve ser considerada com cautela, levando-se em conta os dados limitados de pacientes e a alta variabilidade interparticipantes nos níveis plasmáticos. No Estudo X2205, a exposição plasmática ao siponimode observada no grupo de 2 mg foi semelhante à observada em estudos anteriores com participantes saudáveis. No Estudo X2206, a média aritmética dos níveis plasmáticos de siponimode no final da curva foi comparável aos valores médios de $C_{mín,ss}$ observados nos Estudos A2118 e A2105 nos mesmos níveis de dose, confirmando a exposição adequada.

Comprometimento renal

A $C_{máx}$ e a AUC do siponimode foram marginalmente afetadas em participantes com comprometimento renal, com $C_{máx}$ discretamente menor (8%) e um aumento de 23% a 24% na AUC em participantes com comprometimento renal severo em comparação com participantes hígidos correspondentes; no entanto, essas diferenças não foram clinicamente significativas. A $T_{1/2}$ terminal aparente média do siponimode foi de 25,4 e 36,2 horas em participantes saudáveis e com comprometimento renal severo, respectivamente (Estudo A2129). A requerente concluiu que os resultados de uma dose oral única de siponimode (0,25 mg) em participantes com comprometimento renal severo sugerem que não é necessário ajustar a dose de siponimode em participantes com função renal comprometida.

Comprometimento hepático



A PK do siponimode foi geralmente comparável entre participantes com comprometimento hepático e os participantes saudáveis correspondentes (Estudo A2122).

Etnia

A raça/etnia não afeta significativamente a PK do siponimode. O perfil PK do siponimode (0,5 a 10 mg) em participantes japoneses no Estudo A1101 foi semelhante ao Estudo A2101 de dose única crescente anterior em participantes não japoneses. O siponimode foi mensurável no plasma tão cedo quanto 0,25 hora pós-dose. O T_{máx} mediano entre as doses foi de 3,5 a 4 horas, variando entre 2 a 12 horas em participantes individuais. A C_{máx} e a AUC pareceram aumentar proporcionalmente à dose ao longo da faixa investigada.

Genótipo CYP2C9

Uma análise exploratória de PK/farmacogenética (PG) no primeiro estudo em humanos indicou que os portadores heterozigotos de CYP2C9*3 tendem a ter uma AUC mais elevada do siponimode em comparação a participantes que não possuem o alelo *3. A PK do siponimode foi avaliada em metabolizadores extensivos e fracos de CYP2C9 (genótipo CYP2C9*1*1 e genótipos CYP2C9*2*3 ou *3*3, respectivamente) no Estudo A2128.

Antes do início do tratamento com siponimode, o genótipo CYP2C9 do paciente deve ser determinado. Uma dose de manutenção de 1 mg em vez de 2 mg é proposta em participantes com genótipos CYP2C9*1*3 e CYP2C9*2*3. Espera-se que a dose de manutenção de 1 mg compense a depuração metabólica aparente reduzida em relação à dos participantes com CYP2C9*1*1 e alcance uma exposição comparável à dos participantes com CYP2C9*1*1 que recebem a dose de 2 mg 1x/dia, evitando, assim, possíveis riscos de segurança em longo prazo da maior exposição crônica. Não se propõe qualquer ajuste de dose para participantes com CYP2C9*1*2 e *2*2 considerando sua depuração sistêmica prevista comparável ou apenas discretamente reduzida em comparação à dos participantes com *1*1. Como os participantes com CYP2C9*3*3 não foram estudados na fase 3 [Estudo A2304], devido à esperada exposição crônica significativamente maior, não se recomenda o uso de siponimode nesses pacientes. Pacientes com CYP2C9*1*3 e CYP2C9*2*3 foram incluídos nos estudos clínicos de EM sem ajuste de dose.

Sexo

Segundo a requerente, os dados de CL/F e V_c/F em 224 homens e 182 mulheres na análise PopPK de fase 1/fase 2 e os dados de CL/F em 413 homens e 632 mulheres na análise PopPK de fase 3 de pacientes com EMSP sugerem que o sexo não exerceu impacto significativo nesses parâmetros PK de siponimode.

Idosos (com 65 anos de idade ou mais) e crianças (com menos de 18 anos)

Não foi realizado nenhum estudo com participantes idosos. Nas 2 análises PopPK, a idade (faixa avaliada: 18 a 61 anos) não foi identificada como uma covariável que afeta a CL/F de siponimode. Uma vez que o comprometimento hepático e renal não impacta a PK de siponimode, não são esperadas diferenças na PK do siponimode entre participantes idosos e mais jovens. Não foi realizado nenhum estudo com participantes abaixo de 18 anos de idade.

3.3.2 - Análise de Farmacologia Clínica



Para avaliação farmacocinética, foram consideradas a bula proposta, os documentos do processo 2.5 (Visão geral clínica em esclerose múltipla) e 2.7.2 (Resumo dos estudos de farmacologia clínica em esclerose múltipla), além dos documentos de análise da FDA e EMA.

De acordo com a documentação apresentada, os seguintes estudos contribuíram com dados de farmacocinética e farmacodinâmica do siponimode (além dos estudos já relacionados no item 2.3 deste parecer).

3.3.2.1 - Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

Como um modulador seletivo do receptor de S1P, o siponimode induz a internalização e degradação do receptor S1P1 e, desse modo, age como um antagonista funcional no S1P1. A redução resultante da contagem absoluta de linfócitos (CAL) no sangue periférico devido à prevenção da recirculação de linfócitos do tecido linfático para órgãos-alvo constitui o efeito PD primário relacionado à eficácia do siponimode.

Farmacologia primária

Foi observada uma diminuição dependente da dose na CAL a partir de doses únicas de 0,3 mg [Estudo A2101]. Doses únicas acima de 1 mg não levaram a uma tendência clara de recuperação da CAL média em 24 horas após a administração. No entanto, em 48 horas após a administração, a CAL média retornou aos valores normais após doses únicas de 2,5 mg e mostrou uma tendência clara de recuperação após doses únicas de 5 mg, 10 mg e 17,5 mg.

No estudo A2105 de doses múltiplas, os linfócitos T e B foram reduzidos de forma dependente da dose, com células CD4+ e CD8+ afetadas em diferentes graus pelo siponimode: enquanto as células CD4+ mostravam uma redução clara dependente da dose em todos os linfócitos T, a proporção relativa de células T CD8+ estava aumentando, com um aumento relativo maior com doses de 2,5 e 10 mg.

Farmacologia secundária

Nos estudos iniciais de dose única e doses múltiplas crescentes de siponimode, foi observada uma redução transitória e dependente da dose na frequência cardíaca durante os primeiros dias de administração de dose que alcançou um platô com doses ≥ 5 mg. O efeito de pico diário ocorreu aproximadamente 2 horas pós-dose, seguido pela rápida recuperação dos valores de FC para um valor próximo dos níveis basais.

Não foram observados bloqueios AV de segundo grau do tipo Mobitz II ou de grau superior em estudos de farmacologia clínica. Na maioria, os bloqueios AV e pausas sinusais foram detectados acima da dose terapêutica de 2 mg e sua incidência foi marcadamente maior em condições não tituladas em relação às condições de titulação da dose, demonstrando claramente que o esquema de titulação da dose mitiga de modo eficaz os efeitos de bradiarritmia.

Um estudo do QT completo [estudo A2118], controlado por moxifloxacino e placebo, investigou os efeitos de doses terapêuticas (2 mg) e supraterapêuticas (10 mg) de siponimode sobre a repolarização cardíaca. Não foi demonstrado nenhum efeito direto significativo do



prolongamento do QT com siponimode; e o estudo não sugeriu um potencial arritmogênico relacionado ao prolongamento do QT.

Relação entre a concentração plasmática e a contagem de linfócitos

A relação entre a dose e a contagem de linfócitos foi modelada em uma análise populacional PK/PD, que revelou uma relação de resposta à dose. O peso não afetou a contagem de linfócitos em um grau clinicamente relevante. A análise revelou um impacto pequeno, mas não clinicamente relevante, da origem e gênero japoneses.

Interações Farmacodinâmicas

O tratamento concomitante com siponimode e propranolol diminuiu a frequência cardíaca com uma média de 6 bpm em comparação com o propranolol sozinho. Deve-se ter cautela quando o siponimode é iniciado em pacientes que recebem betabloqueadores devido aos efeitos aditivos na redução da frequência cardíaca.

Conclusões sobre Farmacologia Clínica

O siponimode é extensamente absorvido após administração oral; com biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 84%. A ingestão de alimentos não teve influência na exposição sistêmica. O siponimode foi moderadamente distribuído dentro do corpo humano após a administração oral; a ligação do siponimode às proteínas plasmáticas é > 99,9% em indivíduos saudáveis e em pacientes com insuficiência hepática ou renal.

A enzima polimórfica CYP2C9 é a principal enzima metabolizadora do siponimode, seguida por uma menor contribuição de CYP3A4. A exposição ao siponimode é dependente do genótipo CYP2C9. Uma dose de manutenção de 1 mg é proposta em participantes com genótipos CYP2C9*1*3 e CYP2C9*2*3 para evitar possíveis riscos de segurança no longo prazo de uma exposição crônica mais elevada. Pacientes com CYP2C9*3*3 não foram incluídos no estudo de fase 3 e não se recomenda o uso de siponimode nesses pacientes. Antes do início do tratamento com siponimode, o genótipo CYP2C9 do paciente deve ser determinado. Não se espera que a atividade farmacológica dos principais metabólitos M3 e M17 contribua para o efeito clínico e a segurança do siponimode em humanos. A excreção fecal/biliar foi a principal via de eliminação do siponimode. A T_{1/2} efetiva variou de 22 a 36 horas.

Os efeitos do siponimode foram avaliados em indivíduos com insuficiência renal e hepática. Não é necessário ajustar a dose de siponimode em participantes com função renal comprometida. O siponimode não deve ser usado em pacientes com insuficiência hepática grave. Não são necessários ajustes de dose de siponimode em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada.

Os potenciais interações medicamentosas foram avaliadas *in silico*, utilizando o software SimCYP. O modelo PBPK foi estabelecido usando uma abordagem mista combinando dados *in vitro* e parâmetros PK derivados de estudos clínicos. Foram avaliados os efeitos do itraconazol, fluconazol, fluvoxamina, rifampicina e efavirenz sobre a exposição sistêmica do siponimode.

In vivo, a administração concomitante de fluconazol com siponimode em participantes com CYP2C9*1*1 dobrou a AUC do siponimode. Já a administração de itraconazol diminuiu as AUCs do siponimode em 10% e 25% em indivíduos com os genótipos CYP2C9*1*2 e *1*3,



respectivamente. A administração concomitante de rifampicina com siponimode em participantes com CYP2C9*1*1 diminuiu a C_{\max} e a AUC do siponimode em 45% e 57%. A coadministração do siponimode com um contraceptivo oral monofásico comum não causou alterações relevantes à exposição de etinilestradiol ou parâmetros farmacodinâmicos.

Não foi realizado nenhum estudo com participantes abaixo de 18 anos de idade, ou com pacientes idosos com mais de 61 anos.

Em todos os estudos, a administração de siponimode resultou em uma redução na contagem absoluta de linfócitos (CAL) de forma dependente da dose. No estudo A2105 de doses múltiplas, células CD4+ e CD8+ foram afetadas em diferentes graus pelo siponimode.

Foi observada uma redução transitória e dependente da dose na frequência cardíaca durante os primeiros dias de administração de siponimode. Um estudo mostrou que não houve diferença clinicamente relevante na média de FC ou efeitos bradiarrítmicos clinicamente relevantes do siponimode em diferentes genótipos do CYP2C9. Não foram observados bloqueios AV de segundo grau do tipo Mobitz II ou de grau superior em estudos de farmacologia clínica.

Os resultados de um estudo QT demonstraram que não foi observado efeito direto significativo do prolongamento do QT com siponimode; e o estudo não sugeriu um potencial arritmogênico relacionado ao prolongamento do QT. No entanto, um pequeno aumento no QTc foi observado, com um pico 3 horas após a dose.

As informações sobre a farmacologia clínica do siponimode encaminhadas pela requerente foram consideradas suficientes para dar suporte ao pleito.

3.3.3 – Análise de Eficácia Clínica

3.3.3.1 – Introdução

Como subsídio de eficácia clínica, a requerente apresentou o estudo pivotal de fase 3 A2304; e o estudo de fase 2 A2201.

Estudos de dose-resposta

Estudo A2201

Características do desenho do estudo

Este foi um estudo de fase 2, duplo-cego, randomizado, multicêntrico, adaptativo de variação de dose, controlado por placebo e de grupos paralelos para avaliar a segurança, tolerância e eficácia nos parâmetros de lesão por exame de ressonância magnética (RMN) e determinar a curva de resposta à dose de siponimode administrado oralmente uma vez ao dia em pacientes com EMRR (Esclerose Múltipla Remitente Recorrente).

Os pacientes foram randomizados para uma de cinco doses de siponimode (10, 2, 1,25, 0,5 ou 0,25 mg diariamente) ou placebo, em duas coortes separadas em dois períodos consecutivos. O período 1 consistiu em tratamento de 6 meses com 10 mg, 2 mg, 0,5 mg e placebo. O período 2 consistiu em tratamento de 3 meses, com dois níveis de dose adicionais selecionados por um algoritmo de análise dos resultados preliminares do período 1. Esta análise resultou na seleção dos níveis de dose de 1,25 mg, 0,25 mg a serem avaliados em comparação ao placebo no período 2.



Um total de 188 pacientes foi randomizado no período 1, e 109 pacientes foram randomizados no período 2.

Objetivos

O objetivo primário deste estudo foi avaliar a relação de resposta à dose entre cinco doses de siponimode e placebo durante 3 meses de tratamento em pacientes com EMRR conforme medido pelo número de lesões ativas únicas combinadas (CUAL).

Os objetivos secundários foram:

- avaliar a segurança e tolerabilidade (incluindo eventos cardíacos e efeitos na pressão arterial) de siponimode durante 6 meses e 3 meses de tratamento em pacientes com EM;
- avaliar a relação dose-resposta de siponimode e placebo durante 6 meses de tratamento em pacientes com EMRR, medida pelo número de lesões ativas únicas combinadas (CUAL);
- explorar o efeito de siponimode no número de recidivas e das medidas derivadas dos mesmos (por exemplo, taxa de recidiva anual (ARR), proporção de pacientes livres de recidiva);
- explorar a correlação do curso da contagem de linfócitos com o curso paraclínico (atividade MRI) e clínico.

Desfechos primários e secundários

A variável de eficácia primária foi definida como o número mensal de lesões ativas únicas combinadas (CUAL) de ressonância magnética durante 3 meses de tratamento. Lesões ativas únicas combinadas foram definidas como novas lesões realçadas por gadolínio [Gd] em exames de ressonância magnética em T1 ou lesões novas ou aumentadas em exames de ressonância magnética em T2, sem contagem dupla de lesões. Desfechos secundários incluíram outras variáveis de ressonância magnética e taxa de recidiva anualizada (TRA).

Resultados de eficácia

O desfecho primário (número de lesões ativas únicas combinadas) foi alcançado, conforme demonstrado por uma relação de resposta à dose estatisticamente significativa entre as cinco doses de siponimode (10 mg, 2 mg, 1,25 mg, 0,5 mg e 0,25 mg) e placebo durante 3 meses de tratamento.

O tratamento com siponimode reduziu o número de lesões ativas únicas combinadas (CUAL) em até 80% em relação ao placebo. A curva de resposta à dose de RMN usando o modelo longitudinal bayesiano indicou eficácia quase máxima com 2 mg. O nível de dose de 0,5 mg teve eficácia submáxima; aproximadamente 50% de redução de CUAL versus placebo.

A dose de 2 mg de siponimode mostrou um efeito na redução da taxa de recidiva anualizada, estatisticamente significativa ($p = 0,041$).

Estudo principal

Estudo A2304

Características do desenho do estudo

Este foi um estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado por placebo, com duração variável do tratamento para avaliar a eficácia e segurança do



siponimode (BAF312) em pacientes com esclerose múltipla secundária progressiva, seguido por tratamento estendido com BAF312 aberto.

O objetivo do Estudo A2304 (central e extensão) é fornecer dados de eficácia, segurança e tolerância em pacientes com EMSP e fornecer dados de longo prazo sobre a segurança, tolerância e eficácia do siponimode em pacientes que concluíram a parte central e continuaram na parte de extensão aberta atualmente em andamento.

Durante a fase de triagem do Estudo A2304, no total, 2.092 pacientes foram triados, dos quais 441 (21,1%) descontinuaram antes da randomização.

No início da etapa de tratamento, os pacientes foram randomizados na proporção de 2:1 para receber 2 mg de siponimode (titulado para dose integral durante 6 dias) ou placebo; no total, 1.105 pacientes foram randomizados para siponimode (5/1.105 não foram expostos ao medicamento do estudo) e 546 ao placebo.

A duração da parte central do estudo foi variável para cada paciente, uma vez que este foi um estudo orientado por eventos e duração do acompanhamento com critérios predefinidos do fim do estudo com base em 1) o número de eventos de progressão confirmada da incapacidade (PCI) em 3 meses que foram observados (pelo menos 374) e 2) > 95% dos pacientes randomizados pelo menos 12 meses antes. A maioria dos pacientes que concluíram a parte central do estudo foi elegível para entrar na parte de extensão.

De acordo com o relatório clínico do estudo, a parte de extensão do estudo estava em andamento na época do relatório. A data de corte dos dados é 29 de abril de 2016. O estudo foi conduzido em um total de 294 centros em 31 países.

O objetivo primário foi demonstrar a eficácia do siponimode em relação ao placebo em retardar o tempo até a progressão confirmada da incapacidade (PCI) em 3 meses em pacientes com EMSP, conforme medido pela Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS).

Os objetivos secundários principais foram dois:

- demonstrar a eficácia do siponimode em relação ao placebo em retardar o tempo até 3 meses de piora confirmada de, pelo menos, 20% em relação ao basal no teste de marcha cronometrada de 25 pés (T25W);
- demonstrar a eficácia do siponimode em relação ao placebo na redução do aumento no volume da lesão em T2 em relação ao basal.

Desfechos primários e secundários

A variável primária foi o tempo até a progressão confirmada da incapacidade (PCI) em 3 meses com base no EDSS.

A primeira variável de eficácia secundária principal foi o tempo até a piora confirmada de 3 meses de pelo menos 20% da linha de base basal no teste de marcha cronometrada de 25 pés (T25W). A segunda variável de eficácia secundária principal foi a mudança da linha de base no volume de lesões em T2.

Os desfechos exploratórios incluíram:



- progressão da incapacidade com base no desfecho composto (EDSS, T25W, 9-HPT).
- evolução de lesões agudas em buracos negros crônicos (RMN).
- MSFC [*Multiple Sclerosis Functional Composite*] (z-score) calculado a partir dos resultados da subescala (T25W, 9-HPT e PASAT).
- testes de função cognitiva avaliando vários domínios: SDMT, PASAT e BVMT-R.
- desfechos relatados pelo paciente (MSIS-29 e EQ-5D).
- Impacto nas recidivas na progressão confirmada da incapacidade (PCI) em 3 meses.

Resultados de eficácia

Um total de 288/1096 pacientes no grupo siponimode (26,3%), e 173/545 pacientes no grupo placebo (31,7%) experimentaram progressão confirmada da incapacidade em 3 meses, definida por um aumento pré-especificado na EDSS.

O estudo atendeu a seu desfecho primário, demonstrando uma redução estatisticamente significativa de 21,2% no risco de os pacientes apresentarem progressão confirmada da incapacidade em 3 meses, definida por um aumento pré-especificado na EDSS (razão de risco [RR] de 0,79, $p = 0,0134$).

O primeiro desfecho secundário principal de tempo até piora confirmada em 3 meses no teste de marcha cronometrada de 25 pés (T25W) de pelo menos 20% em relação ao valor basal mostrou uma redução de risco de 6,2%; esta redução não atingiu significado estatístico ($p = 0,4398$). O siponimode demonstrou benefício do tratamento em comparação ao placebo na variação no volume de lesões em T2 relativamente à avaliação inicial (o segundo desfecho secundário principal, ($p < 0,0001$)).

Conclusões sobre Eficácia Clínica

Para subsidiar o registro do medicamento KIENDRA (siponimode), foram apresentados os relatórios clínicos de dois estudos. O estudo A2201 foi um estudo de fase 2 duplo-cego, randomizado, multicêntrico, que investigou 5 concentrações diferentes de siponimode em pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente [EMRR]. O desfecho primário (número de lesões ativas únicas combinadas) foi alcançado, conforme demonstrado por uma relação de resposta à dose estatisticamente significativa entre as cinco doses de siponimode (10 mg, 2 mg, 1,25 mg, 0,5 mg e 0,25 mg) e placebo durante 3 meses de tratamento. A dose de 2 mg de siponimode mostrou um efeito na redução da taxa de recidiva anualizada, estatisticamente significante ($p = 0,041$).

A eficácia do tratamento com siponimode em pacientes com esclerose múltipla secundária progressiva foi demonstrada em um estudo de fase 3 multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado por placebo, com duração variável do tratamento, o estudo A2304.

No estudo A2304, foi demonstrada uma redução estatisticamente significativa de 21,2% no risco de os pacientes apresentarem progressão confirmada da incapacidade em 3 meses ($p = 0,0134$).

Foram utilizados dois desfechos principais de eficácia secundária: tempo até a piora confirmada de 3 meses de pelo menos 20% da linha de base basal no teste de marcha cronometrada de 25 pés (T25W), e mudança da linha de base no volume de lesões em T2. Em relação ao primeiro desfecho



secundário principal (T25W), a redução de risco observada de 6,2% não foi estatisticamente significativa ($p = 0,4398$). No entanto, foi observado um efeito de tratamento com siponimode na mudança da linha de base no volume de lesões em T2 ($p < 0,0001$).

Outros desfechos secundários de eficácia incluíram tempo até a progressão confirmada da incapacidade em 6 meses, no qual foi observada uma redução de risco de 25,9% para siponimode em comparação com placebo (HR 0,74, IC 95% (0,60, 0,92) $p = 0,0058$). A taxa de recidiva anualizada mostrou uma taxa de redução de 55,5% para recidivas confirmadas para siponimode em comparação com o placebo ($p < 0,0001$). Os resultados para tempo para a primeira recidiva confirmada, proporção de pacientes com recidiva e variáveis relacionadas à imagem de ressonância magnética foram favoráveis a siponimode. No entanto, não foram observadas diferenças significativas em desfechos de eficácia exploratória.

3.3.4 – Análise de Segurança Clínica

De acordo com o previsto na OS nº 70/2019, foram considerados os seguintes documentos de referência para a análise dos dados de segurança do medicamento Kiendra (siponimode):

- Textos de bula propostos para o medicamento Kiendra (paciente e profissional de saúde);
- Bula atualizada EMA Mayzent film-coated tablets (SmPC jan/2021);
- Item 2.6 (*Clinical safety*) do documento EMA Assessment report EMA/CHMP/652767/2019 Mayzent Procedure No. EMEA/H/C/004712/0000, de 14 de novembro de 2019;
- Bula atualizada FDA Mayzent (siponimod) tablets, revisada em janeiro/2021;
- Capítulo 8.1 (*Review of Safety*) do documento FDA CDER Clinical Review/Application Number 209884Orig1s000, de 26 de março de 2019;
- Documento 2.5 (Visão Geral Clínica em esclerose múltipla) _BAF312 (siponimode), de 03/09/2018;
- Documento 2.7.4 (Resumo de segurança clínica em esclerose múltipla_BAF312 (siponimode), de 27/08/2018.

3.3.4.1 – Introdução

A avaliação de segurança da presente submissão foi baseada nos dados obtidos do estudo BAF312A2304 (partes principal e de extensão) e dos estudos BAF312A2201 (estudo central) e BAF3122201E1 (estudo de extensão). A data de corte para coleta de dados foi 31 de dezembro de 2017.

Eventos Adversos

Os seguintes eventos adversos emergentes do tratamento (EAETs) foram apresentados em pelo menos 10% dos participantes no grupo do siponimode 2 mg: cefaleia, nasofaringite, infecção do trato urinário, queda e hipertensão.

Os EAETs apresentados com mais frequência (diferença de pelo menos 2%) no grupo do siponimode 2 mg do que no grupo do placebo incluem cefaleia, hipertensão, náusea, diarreia,



aumento da alanina aminotransferase, bradicardia, edema periférico e aumento da gama-glutamiltransferase.

Eventos adversos graves (EAGs) emergentes do tratamento foram reportados por 16,8% dos pacientes no grupo siponimode 2 mg, e 12,2% no grupo placebo. Os EAGs mais frequentes incluíram infecção do trato urinário, carcinoma basocelular, aumento da ALT, aumento da AST, bloqueio atrioventricular de segundo grau e depressão.

Os eventos adversos de interesse especial incluíram infecções (incluindo reativação do vírus varicela-zóster, herpes oral, herpes simples), linfopenia, edema macular, bradiarritmia, hipertensão, níveis de colesterol e triglicerídeos, eventos tromboembólicos, elevações das transaminases hepáticas, convulsões, tendência suicida e doenças malignas. Tais eventos foram acompanhados durante o programa clínico, e foram associados à classe terapêutica do siponimode.

Os indivíduos no grupo siponimode tiveram um risco aumentado de infecções especiais em comparação com os indivíduos do grupo do placebo. No geral, a incidência de malignidades não foi maior nos grupos de siponimode em comparação com o grupo placebo.

O edema macular foi mais frequentemente relatado com siponimode (1,8%) do que com placebo (0,2%) no estudo A2304. O risco de edema macular é maior no início do tratamento, embora também ocorra em estágios posteriores do tratamento.

O siponimode diminui a frequência cardíaca e pode causar bradiarritmias, especialmente durante o início do tratamento. A hipertensão foi notificada com maior frequência em pacientes tratados com siponimode.

Não foram observados bloqueios AV de segundo grau do tipo Mobitz II ou de grau superior em estudos de farmacologia clínica. Na maioria, os bloqueios AV e pausas sinusais foram detectados acima da dose terapêutica de 2 mg e sua incidência foi marcadamente maior em condições não tituladas em relação às condições de titulação da dose, demonstrando claramente que o esquema de titulação da dose mitiga de modo eficaz os efeitos de bradiarritmia.

Foram relatadas convulsões como EAETs em 17 (1,5%) pacientes com 2 mg de siponimode e 3 (0,5%) pacientes com placebo. Convulsões são mais comumente relatadas em pacientes com esclerose múltipla que na população geral.

Foi observada uma diminuição da função pulmonar pós-linha de base em pacientes tratados com siponimode. Em pacientes com doença pulmonar preexistente, as reduções na função pulmonar foram de aproximadamente duas vezes o tamanho das reduções em pacientes sem doença pulmonar preexistente.

Óbitos

Até 31 de dezembro de 2017, houve 19 óbitos de pacientes nos estudos A2304, A2201 e A2201E1. Desses, dois óbitos do Estudo A2304 não foram registrados no banco de dados do ensaio clínico: uma morte súbita foi relatada durante a triagem (sem exposição ao medicamento do estudo) e o outro, 5 meses após a descontinuação do siponimode em um paciente com câncer de pulmão e histórico de tabagismo.



A causa da morte em quatro pacientes que receberam siponimode foram insuficiência miocárdica aguda, suicídio, urosepse e melanoma maligno. A causa da morte nos quatro pacientes que receberam placebo foram acidente vascular cerebral hemorrágico, adenocarcinoma pulmonar, morte por razão desconhecida e câncer gástrico. O investigador considerou não haver suspeita de relação entre a morte e o tratamento com siponimode.

Exames clínicos e laboratoriais

Hematologia

Contagens de leucócitos e linfócitos clínica e notavelmente baixas emergentes do tratamento ocorreram em frequências mais elevadas em tratamento com siponimode 2 mg do que com placebo na população controlada. A redução na contagem de linfócitos (e leucócitos) foi observada logo após o início do tratamento e mantida enquanto o paciente recebia siponimode. Outros parâmetros hematológicos não mostraram diferenças clinicamente relevantes entre siponimode e placebo. As observações na população controlada e nas populações para análise no longo prazo foram comparáveis.

Segurança hepática

O tratamento com siponimode mostrou provas de elevações das transaminases hepáticas (em particular ALT). No entanto, essas elevações foram leves (poucos pacientes mostraram elevações de $> \times 5$ LSN). Nenhum paciente atendeu aos critérios da lei de Hy para hepatotoxicidade.

Função renal

As alterações médias em relação ao valor basal nos valores de depuração de creatinina foram pequenas e não significativas entre o grupo do siponimode 2 mg e do placebo.

Urinálise

Não foram observadas diferenças importantes entre os grupos de tratamento ou tendências discerníveis nas alterações pós-basais nos parâmetros de urinálise nos estudos A2304 e A2201.

Sinais vitais

Foram observados aumentos na pressão arterial sistólica entre 3 e 4 mmHg e pequenos aumentos na pressão arterial diastólica de 1 a 1,4 mmHg a partir do mês 3 com tratamento com siponimode 2 mg versus placebo e permaneceram estáveis sem aumento adicional com a administração crônica.

Eletrocardiograma

Além de um efeito temporário no início do tratamento, a terapia crônica com siponimode não prolongou a condução AV. O siponimode também não apresentou efeitos clinicamente significativos no intervalo QT.

Segurança em grupos e situações especiais

Fatores Intrínsecos

Idade

No grupo do siponimode 2 mg, houve uma taxa de incidência discretamente maior de eventos adversos na faixa etária > 45 anos do que na faixa etária ≤ 45 anos, devido a uma maior incidência de infecções e distúrbios do sistema nervoso na faixa etária mais idosa.



Raça

Os números de participantes negros e asiáticos foram pequenos, mas não houve indicação de que as taxas de incidência de EAG fossem influenciadas pela raça. A robustez das conclusões sobre a influência da raça é limitada, uma vez que mais de 95% dos pacientes tratados com siponimode foram caucasianos e os números de pacientes nos subgrupos asiáticos e negros/afro-americanos foram pequenos.

Genótipo CYP2C9

Duas análises de farmacocinética populacional indicaram que os participantes com CYP2C9*1*1 e *1*2 se comportam como metabolizadores extensivos, participantes com *2*2 e *1*3 como metabolizadores intermediários e participantes com *2*3 e *3*3 como maus metabolizadores.

Para edema macular, a taxa de incidência foi maior no subgrupo mau metabolizador (*3/WT, *2/*3) (TI = 2,8; IC: 1,1; 5,7) que no subgrupo metabolizador extensivo (WT/WT, *2/WT, *2/*2) (TI = 0,9; IC: 0,5; 1,5) do grupo de 2 mg de siponimode. Uma taxa de incidência de hipertensão discretamente maior também foi observada no subgrupo mau metabolizador (TI = 9,7; IC: 6,1; 14,8) em comparação ao subgrupo metabolizador extensivo (TI=8,7; IC: 7,2; 10,4).

Interações medicamentosas

O CYP2C9 é a principal enzima metabolizadora do siponimode (79,3%), seguido pelo CYP3A4 (18,5%). A indução ou inibição da atividade metabólica da CYP2C9 está associada a alterações clínicas relevantes na exposição sistêmica siponimode. A CYP2C9 é polimórfica e o genótipo CYP2C9 influencia as contribuições fracionadas das 2 vias de metabolismo oxidativo para eliminação geral. Espera-se que o efeito de interação medicamentosa na presença de medicamentos precipitadores de CYP3A e CYP2C9 seja dependente do genótipo CYP2C9.

De acordo com as recomendações propostas com base no genótipo, espera-se uma exposição máxima ~ 2 vezes maior ao siponimode quando o siponimode é combinado a qualquer tipo de inibidores de CYP3A4/CYP2C9.

Os contraceptivos orais representam uma medicação concomitante de prescrição frequente em pacientes do sexo feminino com esclerose múltipla. Em um estudo dedicado de PK e PD de interação medicamentosa [Estudo A2121], a coadministração de siponimode com um contraceptivo oral monofásico (combinação de etinilestradiol e levonorgestrel), o siponimode não alterou a PK do etinilestradiol e do levonorgestrel.

Pacientes com esclerose múltipla e, em particular, pacientes com EMSP com média de idade mais avançada, têm comorbidades que exigem terapia com betabloqueadores (p. ex., para hipertensão ou angina pectoris). Deve-se ter cautela quando o siponimode é iniciado em pacientes que recebem betabloqueadores devido aos efeitos aditivos na redução da frequência cardíaca. O tratamento com betabloqueadores pode ser iniciado em pacientes que recebem doses estáveis de siponimode.

Os medicamentos antiarrítmicos de classes Ia e II podem resultar no início do tratamento com siponimode em diminuição da frequência cardíaca e prolongamento indireto do intervalo QT durante a fase de titulação. Os medicamentos antiarrítmicos das classes Ia e III foram associados a casos de Torsades de Pointes em pacientes com bradicardia.



O siponimode não foi estudado em combinação com terapias antineoplásicas, imunomoduladoras ou imunossupressoras. Deve-se tomar cuidado durante a administração concomitante devido ao risco de efeitos imunológicos aditivos durante essa terapia e nas semanas após a interrupção da administração de qualquer um desses medicamentos.

O uso de vacinas vivas atenuadas pode transmitir o risco de infecção e, portanto, deve ser evitado durante o tratamento com siponimode e por até 4 semanas após o tratamento com siponimode.

Uso na Gravidez e lactação

Estudos de reprodução e desenvolvimento em ratos e coelhos prenhes demonstraram embriotoxicidade e fetotoxicidade induzidas por siponimode em ambas as espécies e teratogenicidade em ratos. Foram observadas incidências aumentadas após exposição pré-natal ao siponimode começando com uma dose que é o dobro da exposição em humanos na maior dose recomendada de 2 mg/dia. Além disso, sabe-se que o receptor afetado pelo siponimode (receptor de esfingosina-1-fosfato) está envolvido na formação vascular durante a embriogênese em roedores.

Até 31 de dezembro de 2017, um total de 15 gestações havia sido relatado em 12 pacientes do sexo feminino participando de ensaios clínicos com siponimode em esclerose múltipla. Além disso, uma gestação com resultado normal foi relatada na parceira de um paciente do sexo masculino que foi randomizado para o placebo na parte central do A2304. Dessas 12 pacientes do sexo feminino que receberam siponimode, 7 pacientes tiveram exposição pós-concepção ao siponimode por aproximadamente 22 a 78 dias. Das 7 pacientes com exposição pós-concepção, 3 pacientes deram à luz bebês normais, 3 pacientes fizeram abortamento eletivo e uma teve abortamento espontâneo.

O siponimode está contraindicado durante a gravidez. Durante o tratamento, as mulheres não devem engravidar e recomenda-se a contracepção eficaz. O tratamento com siponimode deve ser interrompido pelo menos 10 dias antes da gravidez ser planejada. Se uma mulher engravidar durante o tratamento, o siponimode deve ser descontinuado. Deve ser dada orientação médica sobre o risco de efeitos prejudiciais para o feto associados ao tratamento, e exames de ultrassonografia devem ser realizados.

O siponimode é excretado no leite em ratos lactantes (com uma exposição 2 vezes menor no leite em comparação com o plasma). Não foram realizadas medições do siponimode no leite materno humano. Não existem dados sobre os efeitos do siponimode em bebês amamentados ou os efeitos do siponimode na produção de leite. Devido ao potencial de reações adversas graves nos lactentes, a amamentação é contraindicada durante o tratamento com Kiendra® (siponimode).

Superdose

Participantes saudáveis receberam siponimode como doses únicas (0,1 a 75 mg) ou doses múltiplas não tituladas (0,25 a 20 mg). A dose única máxima tolerada foi determinada como sendo de 25 mg com base na ocorrência de bradicardia sintomática após doses únicas de 75 mg. A dose múltipla mais alta investigada de 20 mg durante 28 dias foi bem tolerada (9 participantes recebendo 100 mg no último dia de administração de dose e 5 participantes recebendo até 200 mg diariamente por uma duração de 3-4 dias). Alguns desses 9 participantes apresentaram elevações temporárias assintomáticas de provas de função hepática. Não há antídoto específico disponível para o



siponimode. Nem a diálise nem a plasmaférese resultariam na remoção significativa do siponimode do organismo.

Retirada e Efeito rebote

Não foram realizados estudos clínicos do siponimode com o objetivo de avaliar os efeitos de abstinência ou rebote.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas ou prejuízo da habilidade mental

Não foram realizados estudos específicos destinados a determinar os efeitos do siponimode sobre a habilidade dos indivíduos de dirigir ou operar máquinas. Tendo em vista que a esclerose múltipla é uma doença que pode manifestar diversos sintomas, como alteração visual, de equilíbrio e fraqueza muscular, os pacientes devem ter cautela ao realizar essas tarefas.

Potencial de abuso

Os dados bioquímicos, não clínicos e clínicos do siponimode não indicaram nenhum sinal de potencial de abuso, uso indevido ou dependência em animais ou humanos, nem demonstraram quaisquer similaridades farmacológicas potenciais com os medicamentos existentes de abuso ou efeitos psicoativos que possam ser de interesse para abuso de medicamentos, tais como efeitos cognitivos que reforcem efeitos de elevação do humor, sedativos, estimulantes, alucinógenos ou agudos. Esses dados são consistentes com os dados pós-comercialização para o medicamento farmacologicamente similar fingolimode, que não mostrou nenhum sinal de abuso, uso indevido, desvio ou dependência na comunidade.

Potencial para uso “off-label” e possíveis riscos associados a esse uso

Um potencial para o uso *off-label* do siponimode em outras doenças autoimunes não pode ser excluído. De acordo com o documento EPAR elaborado pela autoridade europeia (item 3.7.2 – Balanço dos benefício e riscos), a população com EMSP geralmente é tratada *off-label* com uma terapia modificadora da doença autorizada para EMRR, ou com medicamentos anti-inflamatórios/imunossupressores não autorizados para esclerose múltipla.

Conclusões sobre Segurança Clínica

No desenvolvimento clínico do medicamento KIENDRA (siponimode), a segurança foi avaliada a partir dos dados obtidos no estudo de fase 3 A2304 (partes principal e de extensão), e do estudo de fase 2 A2201 e A2201E1 (estudo de extensão), com 1.024 pacientes expostos ao siponimode por pelo menos 2 anos, e 127 pacientes expostos por pelo menos 5 anos. Portanto, a avaliação da segurança a longo prazo para o siponimode não está disponível.

O perfil de eventos adversos observados para o siponimode é consistente com o perfil conhecido do fingolimode, já registrado na Anvisa como uma terapia modificadora da doença para o tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente recorrente. Os EAs relacionados ao tratamento mais comuns para os pacientes tratados com siponimode 2mg (em $\geq 2\%$) em relação ao placebo foram: incluem reativação da infecção por vírus varicela-zóster (VZV), cefaleia, hipertensão, náusea, diarreia, enzimas hepáticas elevadas (ALT e GGT), bradicardia e edema periférico. Na análise de segurança no longo prazo, dor de cabeça, nasofaringite, infecção do trato urinário e quedas foram os eventos adversos mais frequentes relatados em mais de 10% dos pacientes em ambos os grupos de tratamento.



Foram solicitadas à empresa correções na bula proposta em relação a informações de segurança no item Advertências e Precauções. A bula apresentada em cumprimento de exigência contém informações alinhadas ao documento CDS (*Core Data Sheet*) versão 2.0 de 06/08/2020 da empresa, e também com a bula aprovada pela EMA (ou seja, SmPC revisado em janeiro/2021) e pelo FDA (também revisada em janeiro/2021).

3.3.5 - Conclusões sobre Benefícios e Riscos

A esclerose múltipla é a doença autoimune desmielinizante do sistema nervoso central mais comum. Com o tempo, um número crescente desses pacientes (> 50% em 15 a 20 anos) progride para a fase secundária progressiva (EMSP) da doença, na qual há uma frequência decrescente (ou ausência) de remitências e, ao mesmo tempo, um acúmulo gradual de incapacidade. Os pacientes que passaram para o estágio de EMSP apresentam redução na ambulação, comprometimento cognitivo, disfunção bulbar, comprometimento visual, função do braço comprometida, fadiga, dor e depressão, juntamente com problemas frequentemente severos de controle do esfíncter, o que leva a uma redução na qualidade de vida. O objetivo do tratamento é suprimir as recidivas e a progressão da doença.

Foi observado um efeito do tratamento com siponimode em uma população com EMSP na redução do risco de progressão da incapacidade em 3 e 6 meses. O tratamento com siponimode foi associado a uma redução de 55% na taxa de recidiva anualizada, 86% no número de lesões realçadas por Gd e uma redução de 81% no número de lesões T2 novas ou aumentadas durante o estudo na população geral. Conforme avaliação da EMA, os resultados em recidivas e lesões de ressonância magnética, juntamente com os resultados de análises de subgrupos e o mecanismo de ação sugeriram um efeito relevante na atividade inflamatória focal em EMSP.

No geral, o perfil de segurança é semelhante ao fingolimode e é considerado aceitável. O tratamento com siponimode levou a bradiarritmias, especialmente durante as primeiras semanas de início do tratamento. Edema macular, outro efeito de classe bem conhecido, foi observado em 1,7% dos pacientes tratados com siponimode, em comparação com apenas 0,2% nos pacientes com placebo. Outros eventos adversos relevantes incluíram aumento da ALT, aumento da AST, hipertensão, aumento do risco de infecções (consistindo principalmente na reativação de infecções por vírus varicela-zóster, herpes zoster e infecções fúngicas da pele) e malignidades de pele.

Com base nas informações provenientes dos estudos clínicos apresentados e dos relatórios de análise das agências reguladoras FDA (*Food and Drug Administration*) e EMA (*European Medicine Agency*), entendemos que o perfil geral de segurança é aceitável e o balanço risco benefício do medicamento KIENDRA[®] (Siponimode) deve ser considerado favorável. As devidas limitações foram refletidas no texto de bula encaminhado pela requerente.

4. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu o registro sanitário MS nº 1.0068.1179 para o medicamento Kiendra no Diário Oficial de União nº 196 em 18/10/2021, através da Resolução-RE nº 3.899 de 14/10/2021.

A documentação apresentada atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 200/2017, entre outras normativas relacionadas.



Os pareceres disponíveis não sofrem atualizações após o deferimento do registro. Porém, as informações relativas à apresentação, embalagem, local de fabricação, prazo de validade e cuidados de conservação, assim como os textos de bula, podem ser consultadas no link: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>