

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

На 31 август 2020 г. е подадено заявление за Daruph и Anafezyp и свързаните с тях имена 16 mg, 40 mg, 55 mg, 63 mg, 79 mg, 111 mg филмирана таблетка по децентрализираната процедура.

Заявлението е подадено въз основа на следното правно основание: член 10, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО.

Заявлението е подадено до референтната държава членка (РДЧ): Швеция и заинтересованите държави членки (ЗДЧ): DE, HU, IT, PL, RO, SK (SE/H/2098/01—06/DC) и за дубликата на заявлението DE, FR, IE, PT (SE/H/2099/01—06/DC).

Референтният лекарствен продукт (РЛП) е Sprycel (дазатиниб монохидрат), разрешен в Европа от 2006 г.

Децентрализираната процедура (SE/H/2098/01—06/DC) и (SE/H/2099/01—06/DC) започна на 29 октомври 2020 г.

На ден 210 повдигнатите от IT и DE съществени въпроси по отношение на безопасността, биоеквивалентността/бионаличността все още са неразрешени. Вследствие на това на 21 октомври 2021 г. Швеция отнася процедурата до Координационната група за взаимно признаване и за децентрализираната процедура — лекарствени продукти за хуманна употреба (CMDh) в съответствие с член 29, параграф 1 от Директива 2001/83/ЕО. На 24 октомври 2021 г. започва 60-дневната процедура на CMDh.

Ден 60 на процедурата на CMDh е на 22 декември 2021 г. и тъй като не се постига споразумение, процедурата е отнесена до CHMP.

Поради това на 23 декември 2021 г. РДЧ Швеция започва процедура по сезиране съгласно член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО с последваща редакция на 14 януари 2022 г. IT, DE и SK повдигат възражения във връзка с липсата на биоеквивалентност в съответствие с насоките за специфичния продукт, разликите в предупрежденията в сравнение с референтния продукт по отношение на съпътстващата употреба на инхибитори на протонната помпа (PPI) и хистамин-2 (H2) антагонисти и потенциалния риск от лекарствени грешки, свързани с продуктите. Тези повдигнати въпроси се считат за потенциален сериозен риск за общественото здраве.

Цялостно обобщение на научната оценка на CHMP

В процедурата по сезиране са повдигнати три въпроса, които се отнасят до: 1) да се обоснове допълнително връзката на лекарствения продукт, за който е подадено заявление, с изисквания референтен лекарствен продукт; 2) потенциалния риск от лекарствени грешки и неговото въздействие върху съотношението полза/риск; 3) разликата в предупрежденията при съпътстваща употреба на PPI/H2 антагонисти в сравнение с предупрежденията, изброени за референтния лекарствен продукт.

По отношение на първата точка CHMP обсъжда **проучванията 744/19 и 753/19**, предоставени от заявителя в подкрепа на хибридно заявление за Daruph/Anafezyp:

- В **проучване 744/19**, при което намалената концентрация на изпитвания продукт е сравнена с референтния продукт в условия на прием на гладно, са изпълнени стандартните критерии за биоеквивалентност. Изборът на участници с нормохлорхидрия е за да се стандартизират условията на проучването, като се има предвид по-слабото въздействие на рН на стомаха върху бионаличността на изпитвания продукт. Това е приемливо за CHMP, тъй като въздействието на хипохлорхидрията е подходящо

охарактеризирано и е по-малко вероятно изследваният продукт да е понижил абсорбцията в сравнение с референтния продукт.

- По-слаб ефект върху хранителния прием в сравнение с референтния продукт се наблюдава в сравнителното **проучване 753/19** в условия на прием след хранене. Абсорбцията на Daruph/Anafezup остава между степента на абсорбция от референтния продукт в условия на прием след хранене и на гладно. Тъй като това е хибриден продукт, не се изискват строги критерии за биоеквивалентност за проучването в условията на прием след хранене; достатъчно е експозицията в условията на прием след хранене да е в диапазона, наблюдаван при референтния продукт, когато се прилага със или без храна.

Проведе се консултация с работната група по фармакокинетика (PKWP) и се направи заключението, че системната експозиция на Daruph/Anafezup е достатъчно добре охарактеризирана и сравнена с тази на референтния продукт Sprycel (пропорционалност на дозата, ефект върху хранителния прием и отговорност на взаимодействието с PPI), за да се направи заключението, че приложените продукти показват по-последователна системна експозиция при липсата и наличието на PPI.

Като цяло CHMP направи заключението, че има установена връзка между Daruph/Anafezup и референтния продукт.

По втория въпрос, тъй като Daruph/Anafezup използва различни дозировки в сравнение с други одобрени продукти, съдържащи дазатиниб, CHMP признава съществуването на потенциален риск от лекарствени грешки. В действителност в случай на смяна (въпреки че не се препоръчва) съответствието на дозировките между Daruph/Anafezup и други одобрени продукти, съдържащи дазатиниб, трябва да бъде разбрано от медицинските специалисти (МС). За да се справи с този проблем и потенциалните клинични последици, заявителят предлага рутинни мерки за свеждане на риска до минимум (уникално наименование на продукта, предупреждения в точки 4.2 и 4.4 от КХП, предупреждение върху външната опаковка) и допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум (образователни материали за МС). Мерките за свеждане до минимум имат за цел да се обърне внимание на потенциалния риск от лекарствени грешки на всички нива: предписване (уникално име на продукта, КХП, ръководство за МС за предписващите лекари), отпускане (уникално име на продукта, външна опаковка, КХП, ръководство за МС за фармацевти) и приложение (уникално име на продукта, външна опаковка, листовка). Предложените мерки за свеждане на риска до минимум и проследяване на ефективността на тези мерки след пускане на пазара чрез периодично докладване в ПАДБ се считат от CHMP за приемливи.

По последната точка не се препоръчва съпътстваща употреба на PPI/H2 антагонисти с референтния продукт поради риск от намалена експозиция на дазатиниб. Въпреки това **проучването 754/19** за взаимодействието между Daruph/Anafezup и омепразол показва намалена средна промяна на експозицията на дазатиниб от максимум 20 %. Величината на това намаляване е в същия диапазон като при взаимодействието с дексаметазон, за който се счита, че „вероятно няма клинично значение“ по отношение на референтния продукт. Поради това CHMP се съгласява със заявителя, че резултатите от **проучване 754/19** заедно с обосновката, основана на екстраполация, подкрепят промяна на предупрежденията в сравнение с референтния продукт при съпътстваща употреба с PPI/H2, свързана с риска от намалена експозиция на дазатиниб чрез включването на резултатите от **проучване 754/19** в точка 4.5 от КХП и възможността за едновременно приложение в точка 4.4 от КХП.

В заключение CHMP признава потенциалния риск от лекарствени грешки при Daruph/Anafezup, както и рутинните и допълнителните предложени мерки за свеждане на риска до минимум. Освен това CHMP взема предвид потенциалните благоприятни фармакокинетични характеристики на Daruph/Anafezup в клиничния контекст на CML/AML при пациенти, при които е необходимо

съпътстващо лечение с PPI/H2 блокери. Като цяло CHMP счита, че съотношението полза/риск е положително.

Основания за становището на CHMP

Като се има предвид, че:

- Комитетът взе предвид сезирането по член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО.
- Комитетът разглежда всички предоставени и представени под формата на устно обяснение от заявителя данни във връзка с повдигнатите възражения като потенциални сериозни рискове за общественото здраве.
- Комитетът счита, че резултатите от сравнителните проучвания на бионаличността в условията на прием на гладно и след хранене са достатъчни за установяване на връзка с референтния лекарствен продукт.
- Комитетът счита, че потенциалният риск от лекарствена грешка е разгледан достатъчно обстойно чрез мерки за свеждане на риска до минимум, които се състоят от уникално име на продукта, предупреждения върху външната опаковка, КХП и листовка в допълнение към ръководството за медицински специалисти.
- Комитетът счита, че резултатите от проучването за лекарствените взаимодействия с омепразол и тяхната екстраполация за други PPI и H2 антагонисти са достатъчни доказателства в подкрепа на разликите в предупрежденията в сравнение с референтния продукт по отношение на съпътстващата употреба на PPI и H2 антагонисти.

Вследствие на това Комитетът счита, че съотношението полза/риск за Daruph и Anafezyn и свързаните с тях имена е благоприятно и поради това препоръчва да се издаде(ат) разрешение(я) за употреба за лекарствените продукти, посочени в Приложение I към становището на CHMP. Информацията за продукта се запазва съгласно окончателната версия, одобрена по време на процедурата на координационната група, както е посочено в Приложение III към становището на CHMP.